

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Gerontologie



**MUDr. Tomáš Adámek**

**Aspirin v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody**

**Aspirin in the secondary prevention of ischemic stroke**

**Disertační práce**

Školitel: Prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

Praha 2015

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze 10. 6. 2015

MUDr. Tomáš Adámek

**Identifikační záznam:**

ADÁMEK, Tomáš. Aspirin v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody. (Aspirin in the secondary prevention of ischemic stroke). Praha, 2015. 105s., 4 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN. Školitel Prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

## **Poděkování**

Tato práce vznikla s podporou mnoha spolupracovníků.

Největší poděkování patří mému školiteli Prof. MUDr. Štefanu Alušíkovi CSc., kterému vděčím za uvedení do problematiky antiagregační léčby a za odborný dohled a pomoc ve vědecké činnosti. Jsem mu vděčný za nespočítatelné věcné připomínky a cenné rady, které daly mé práci správný směr.

Dále děkuji Doc. MUDr. Zoltánu Palúchovi, Ph.D. MBA a jeho laborantům za laboratorní zpracování výsledků. Za statistické zpracování výsledků tímto děkuji paní RNDr. Věře Lánské z IKEMu.

V neposlední řadě bych chtěl poděkovat mým blízkým, kteří mě po celou dobu podporovali a vytvořili mi časový prostor k vědecké práci

V Praze dne 10. 6. 2015

## **Abstrakt**

### **Úvod:**

Rekurence cévní mozkové příhody po prodělané TIA či CMP je 3-4% ročně. Jedním ze způsobů, jak riziko opakování CMP snížit, je užití antiagregační terapie. V naší studii jsme zkoumali účinek aspirinu. Ten má v sekundární prevenci nadále své místo, i když byly vyvinuty novější antiagregancia, ale jejich risk/benefit profil zatím není lepší než u aspirinu. Důvody pro použití aspirinu v sekundární prevenci jsou nejdelší zkušenosti, jednoznačně prokázaný efekt v mnoha studiích a nízká cena. Na druhou stranu aspirin zabráni jen přibližně 25% ischemických příhod, proto je zde velký prostor pro hledání příčin selhání léčby a alternativních terapeutických postupů. Za nejčastější příčinu neefektivní léčby bývá označována noncompliance aspirinu a embolizační příhody. Cílem práce bylo zjistit účinnost antiagregační terapie u pacientů po cévní mozkové příhodě léčených aspirinem v dávce 100mg denně, u kterých jsme zajistili 100% compliance a maximálně minimalizovali možnost embolizačních příčin iktů. Dále jsme se snažili zjistit, zda nedostatečná suprese tvorby 11-dehydrotromboxanu B2 koreluje s komorbiditami, užívanou medikací a laboratorními parametry a také, zda zvýšením dávky aspirinu docílíme zvýšené účinnosti.

### **Metodika:**

Ze souboru 565 pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě jsme na základě anamnézy, klinického a laboratorního vyšetření zařadili celkem 106 pacientů. Vstupní zařazovací a vylučující kritéria měla za cíl vyřadit pacienty, u kterých je ze známých důvodů přechodně hladina tromboxanu zvýšena. U zařazených pacientů byla za 2 hodiny po užití 100mg aspirinu odebrána krev na stanovení sérové koncentrace 11-dehydrotromboxanu B2, u vybraných pacientů s nedostatečnou supresí tromboxanu při terapii 100mg, byla hodnocena koncentrace po dávce 300mg aspirinu.

## **Výsledky:**

Vysoké hodnoty 11-dehydrotromboxanu B2 v séru, které považujeme za marker neúčinné antigregační léčby aspirinem, jsme zjistili u 28% vyšetřených. Vyšší výskyt byl u pacientů s obezitou, zvýšenou hodnotou celkového a LDL cholesterolu, dále při zvýšené koncentraci kyseliny močové. Po zvýšení dávky aspirinu na 300mg denně u 9-ti pacientů s nedostatečnou supresí tromboxanu při terapii 100mg, byla adekvátní suprese dosažena u 4 (44%).

## **Závěr:**

Práce prokázala vysokou prevalenci neúčinné suprese tvorby 11-dehydrotromboxanu B2 v selektovaném souboru pacientů po ischemické mozkové příhodě léčených 100mg aspirinu denně. Autoři pojednávají o příčinách i možných řešeních.

## **Klíčová slova**

Aspirin, ischemická cévní mozková příhoda, tromboxan

# **Abstract**

## **Introduction:**

The recurrence of the cerebral ischemic stroke after a history of TIA or ischemic stroke is 3-4% per year. One way of reducing the risk of recurrence is using antiplatelet therapy. The aim of our study was to investigate the effect of aspirin. Even though, newer antiplatelet drugs were developed, their risk/benefit profile has not been proved to be better than aspirin. Reasons for using aspirin in secondary prevention are: the longest experience, clearly proven effect in many studies and low price. On the other hand, aspirin prevents only 25% of strokes, thus there is wide space for searching for causes of failed therapy and alternative therapeutic ways. Noncompliance of aspirin use and embolic events are usually indicated as the most common causes of an ineffective therapy. The goal of our study was to find the antiplatelet therapy effectivity in patients with history of stroke treated with aspirin in daily dose of 100mg. We assured 100% compliance among these patients and as much as possible minimized a likelihood of embolic causes of strokes. What is more, we tried to find out whether an insufficient suppression of 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> correlates with comorbidities, other used medication or laboratory parameters. Furthermore, whether by administrating an increased dose of aspirin, an intensified effect can be reached.

## **Methodology:**

From the group of 565 patients after stroke based on medical history, clinical and laboratory examinations, 106 patients were chosen. Preliminary inclusive and exclusive criteria were to eliminate patients with intermittently higher thromboxane level from known reasons. In involved patients their blood for assessing the concentration of 11-dehydroxythromboxane in serum was taken two hours after using 100mg of aspirin, in some patients with insufficient suppression of thromboxane on 100mg the concentration was set on 300mg of aspirin.

**Results:**

High serum level of 11- dehydroxythromboxane, which is considered a marker of an ineffective antiplatelet therapy of aspirin were present in 28% of examined patients. Higher incidence was in obese patients, patients with higher level of total and LDL cholesterol and high uric acid level. After increasing the dosage on 300mg daily in 9 patients with insufficient 11-dehydroxythromboxane suppression on the dose of 100mg, an adequate suppression was acquired in 4 of them ( 44%).

**Conclusion:**

Our study proved high prevalence of ineffective suppression of 11-dehydroxythromboxane B2 production in the selected group of patients with history of stroke using 100mg of aspirin daily. The authors discuss the causes and possible solutions to improve the therapy effectivity.

**Key words:** Aspirin, ischemic cerebral stroke, thromboxane



## Obsah

1. Úvod a literární přehled.....	11
1.1. Kyselina acetylsalicylová.....	11
1.1.1. Historie aspirinu.....	12
1.1.2. Mechanismus účinku aspirinu .....	12
1.1.3. Aspirin v sekundární prevenci CMP.....	13
1.1.4. Jak časně podat aspirin po CMP .....	14
1.2. Další možnosti antiagregační terapie .....	15
1.2.1. Kombinace ASA s dipyridamolem .....	15
1.2.2. Clopidogrel – v monoterapii a kombinační léčbě, ticlopidin.....	17
1.2.3. Cilostazol - v monoterapii a kombinační léčbě .....	21
1.2.4. Triflusal, sarpogrelate a terutroban.....	23
1.2.5. Novější inhibitory P2Y <sub>12</sub> – ticagrelor a prasugrel .....	24
1.2.6. Antiagregační terapie u lakunárních iktů.....	28
1.2.7. Kombinace ASA s inhibitory receptoru GpIIb/IIIa .....	28
1.3. Význam kombinované terapie v časném období .....	29
1.4. Shrnutí současného pohledu na antiagregační terapii .....	31
1.5. Nežádoucí účinky při terapii ASA .....	33
1.6. Aspirinová rezistence .....	35
1.6.1. Aspirinová rezistence- definice a stanovení .....	35
1.6.2. Faktory ovlivňující účinnost ASA .....	39
1.6.3. Prognostický význam aspirinové rezistence .....	42
1.7. Klasifikace ischemických cévních mozkových příhod - etiologie, stupeň postižení .....	43
2. Cíle práce a hypotézy .....	51

3.	Metodika.....	53
3.1.	Schéma studie.....	53
3.2.	Zařazovací kritéria .....	53
3.3.	Vylučovací kritéria.....	53
3.4.	Sledované ukazatele .....	54
3.5.	Odběr krevních vzorků.....	55
3.6.	Použité laboratorní metody .....	55
3.7.	Ověření compliance .....	56
3.8.	Statistické metody .....	57
4.	Charakteristika souboru.....	58
5.	Výsledky.....	63
5.1.	Výskyt nedostatečné suprese 11-dTxB2 u pacientů po iCMP léčených 100mg aspirinu.....	63
5.2.	Porovnání souborů pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2 .....	65
5.3.	Efekt zvýšené dávky aspirinu ze 100mg na 300mg denně na supresi 11-dTxB2	69
5.4.	Prevalence dalších ovlivnitelných rizikových faktorů u pacientů po iCMP ....	70
5.5.	Compliance užívání aspirinu.....	71
6.	Diskuze .....	72
6.1.	Výskyt nedostatečné suprese tvorby 11-dTxB2.....	72
6.2.	Asociace nedostatečné suprese tvorby 11-dTxB2 u diabetiků, pacientů s metabolickým syndromem a s vyšší koncentrací cholesterolu, LDLcholesterolu a kyseliny močové.....	75
6.3.	Řešení snížené účinnosti aspirinu .....	80
6.4.	Výskyt ostatních rizikových faktorů .....	82
7.	Závěr.....	83

# 1. Úvod a literární přehled

Je známo, že cévní mozková příhoda (CMP) v celosvětovém měřítku způsobuje 10% všech úmrtí. Celková fatalita do 1 měsíce po prodělané cévní mozkové příhodě je pro ischemické ikty 16%, přeživší mají často trvalé následky. (1) Předcházení mozkovým iktům je s ohledem na omezenou terapii a těžké následky téma nadále velmi aktuální. Spočívá v odstranění a korekci rizikových faktorů, dále pak v medikamentózní prevenci a v chirurgických a angioplastických intervenčních zákrocích na stenotických tepnách. Antigregační terapie má v sekundární prevenci CMP jasné místo, ale výběr antiagregancia je nadále předmětem výzkumu. Trombocyty, které hrají zásadní roli v hemostáze, lze inhibovat na řadě míst (Tab 1)

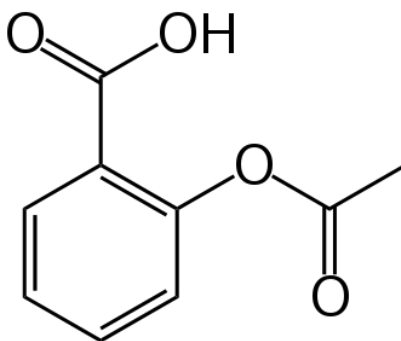
Tab 1 Mechanismus inhice trombocytů

Mechanismus inhibice	Účinná látka
inaktivace destičkové cyklooxygenázy	Aspirin, Indobufen
Inhibicí fosfodiesterázy typu E5, E3	Cilostazol, Dipyridamol
Inhibice trombocytárních receptorů pro adenosindifosfát	Clopidogrel, Ticlopidin, Ticagrelor, Prasugrel
Inhibice glykoproteinových receptorů IIB/IIIA	Abciximab

## 1.1. Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová - ASA, aspirin, acidum acetylsalicylicum - je syntetický derivát kyseliny salicylové. Její plný chemický název je 2- acetyloxybenzoová kyselina.

Obr 1 Strukturální vzorec kyseliny acetylsalicylové



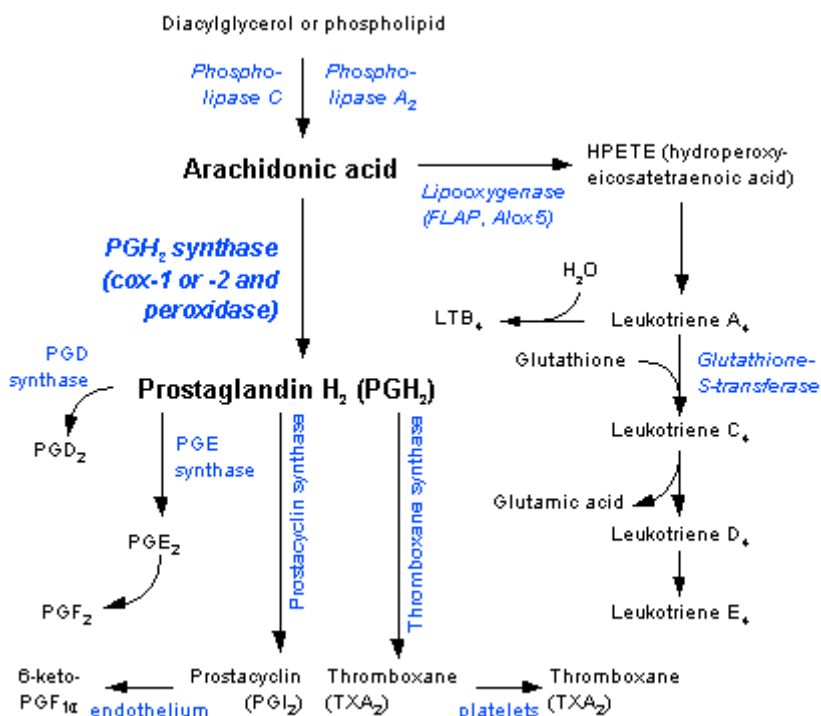
### 1.1.1. Historie aspirinu

Historie použití sahá až do 5. století př.n.l., kdy si řecký lékař Hippokrates povšiml, že odvar z kůry vrby bílé (*Salix alba*) snižuje horečku a tiší bolest. Použití vrbové kůry k léčbě horečky je zmíněno i v sumerských a egyptských textech. Pak použití upadlo v zapomnění a teprve v roce 1763 byly účinky vrbové kůry znovuobjeveny anglickým reverendem Edwardem Stonnem, který doklady dokazující schopnost vrbové kůry snižovat horečku předložil Královské lékařské společnosti. Poté mnoho desílet let trvalo, než byla účinná látka izolována. Až v roce 1897 německý chemik Felix Hoffman popsal postup výroby kyseliny acetylsalicylové, derivátu kyseliny salicylové esterifikací fenolické hydroxyskupiny. Kyselina acetylsalicylová se tak stala první syntetickou účinnou látkou léků. Účinná látka byla patentována od roku 1906 se mezinárodně registruje pod názvem aspirin. Název je složeninou písmen: a=acetyl, spir=spirea silicifolia, tedy latinsky tavolník vrbolistý a koncovky in. V roce 1967 Weiss a Aledort objasnili inhibiční působení aspirinu na trombocyty, a v roce 1982 Bergstrom, Samuelsson a John R.Vane získali za objevení mechanismu blokády tvorby prostaglandinů aspirem Nobelovu cenu.

### 1.1.2. Mechanismus účinku aspirinu

Kyselina acetylsalicylová ireverzibilně blokuje enzym cyklooxygenázu-1 (COX-1). Mechanismem blokády cyklooxygenázy je acetylace serinu v poloze 529. Touto acetylací se aktivní centrum enzymu stává nedostupným pro metabolismus kyseliny arachidonové. Je tak zablokována katalýza transformace kyseliny arachidonové na prostaglandinové endoperoxidy PGG<sub>2</sub> a prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), ze kterých vlivem tromboxansyntetázy vzniká tromboxan A<sub>2</sub>, ten je jednak mocným induktorem agregace a zároveň vazokonstriktorem. (2-4) Blokáda cyklooxygenázy a tím i inhibice agregace trombocytů je ireverzibilní a trvá celé období životnosti destiček, tj.  $7 \pm 2$  dny. Denně se obnoví cca 10% z celkového počtu trombocytů. Ty nebyly vystaveny účinku aspirinu pro jeho krátký biologický poločas. Pokud je počet trombocytů v normě, pak k zajištění hemostazy stačí cca 20% destiček. (5,6)

Obr 2 Mechanismus účinku ASA



### 1.1.3. Aspirin v sekundární prevenci CMP

Antiagregační použití aspirinu v sekundární prevenci CMP je nejrozšířenější a nejvíce prověřenou metodou. Již v roce 1994 vyšla první globální metaanalýza ze 145 antiagregačních randomizovaných studií, která zahrnovala 55.462 osob. Průměrná dávka ASA byla 273 mg a dokázala při trvání medikace průměrně 37 měsíců snížit absolutní riziko pro infarkt myokardu o 137 případů na 10.000 osob ( $p < 0,001$ ) a pro ischemický iktus o 39 případů na 10.000 osob ( $p < 0,001$ ). Kardiovaskulární mortalita klesla o 17 %, výskyt nefatálního infarktu myokardu o 34%, počet ischemických mozkových iktů klesl o 20%. Počet osob nezbytně léčených k potlačení příhody (NNT-number needed to treat) byl 73 pro infarkt myokardu a 276 pro mozkový iktus. Při tomto dávkování, tedy průměrné dávce 273mg aspirinu denně, došlo také ke zvýšení incidence hemoragických iktů a to o 12 na 10.000 osob ( $p < 0,001$ ).

Relativní vzestup rizika je sice 84%, ale počet osob léčených k provokaci jedné nežádoucí hemoragie činí 833, je tedy převážen redukcí ischemických příhod.

Proti výše uvedeným dávkám vznikly brzy doklady o dostatečné účinnosti dávek podstatně nižších. Ve švédské studii SALT ( Swedish Aspirin Low-dose Trial) dosahovalo srovnatelných výsledků, tedy 18% redukce rizika kardiovaskulární mortality, i podání pouhých 75mg ASA. Současně s klesající dávkou aspirinu se snížil výskyt nežádoucích účinků. (7)

Pozdější metaanalýza, zveřejněná v roce 2002, zahrnovala již 287 antiagregačních randomizovaných studií. I zde se prokázalo, že dávka 273mg není nutná a srovnatelné výsledky mají studie, v nichž se podávalo mezi 75mg a 150mg ASA. Ze 71.912 vysoce rizikových pacientů užívajících antiagregační terapii prodělalo vaskulární příhodu (iktus, infarkt myokardu nebo vaskulární smrt) 7.705 (10,7%) pacientů, ve skupině 72.139 pacientů na placebo prodělalo tyto příhody 9502 (13,2%) pacientů. Antiagregační terapie zde tedy docílila 25% redukce relativního rizika. Nejvýraznější byla redukce rizika vzniku nefatálního infarktu myokardu, která činila 34%, redukce rizika vzniku nefatální ischemické CMP (iCMP) byla 25%. Ačkoliv byl patrný vyšší výskyt hemoragických mozkových příhod ve skupině s aspirinem, byl převýšen redukcí ischemických příhod. (8)

Reverzibilní inhibice cyklooxygenázy indobufenem (Ibustrin) je možná, ale je méně účinná v redukcí příhod ve srovnání s aspirinem. V dávce 2x200mg denně má indobufen zároveň vyšší výskyt krvácivých komplikací a gastrointestinálních iritací.

#### **1.1.4. Jak časně podat aspirin po CMP**

Další otázkou je, jak časně podat aspirin při akutní cévní mozkové příhodě. V klinické praxi podáváme aspirin ihned po vyloučení intrakraniální hemoragie, nejčastěji pomocí CT. Doporučení zde vycházejí ze dvou velkých studií. International Stroke Trial Petera Sandercocka, kde bylo podáváno od prvního dne 300mg ASA, druhou je studie CAST ( Chinese Acute Stroke Trial).

Ve studii CAST byla terapie ASA zahájena do 48 hodin od diagnózy CMP a aspirin v dávce 160mg/den byl podáván 4 týdny. Primárním endpointem byla smrt z jakékoliv příčiny. Celkem ve studii bylo 21.106 pacientů (10.554 s aspirinem, 10.552 s placebem), kteří byli hospitalizováni v průměru do 25 hodin od vzniku CMP. Počet úmrtí v aspirinové větvi byl 343 (3,3%) případů oproti 398 (3,9%) v placebové větvi, relativní riziko se snížilo o 14%. Byl zde signifikantně nižší výskyt rekurentní iCMP v aspirinové větvi 167 (1.6%) vs. 215 (2.1%) v placebové větvi a o něco více hemoragických CMP 115 (1.1%) v aspirinové větvi vs. 93 (0.9%) ve větvi placebové. Pro kombinovaný endpoint smrt či nefatální CMP během 4 týdnů zde byl 12% proporcionální pokles rizika v aspirinové větvi 545 (5.3%) vs 614 (5.9 %) a absolutní rozdíl 6.8 méně případů na 1000 léčených pacientů. I když narostl počet mozkových hemoragií o 1,9 na 1000 nemocných, byl převážen redukcí výskytu ischemických příhod. Při analýze byly hemoragické ikty převážně u nemocných, kteří současně byli léčeni heparinem. (9)

## **1.2. Další možnosti antiagregační terapie**

S vývojem a se zaváděním nových antiagregancí, která působí na různých místech aktivace trombocytární kaskády, by se mohlo zdát, že další studium aspirinu je zbytečné a že bude, či dokonce již je nahrazen léky s lepší účinností a s nižším výskytem nežádoucích účinků. Následující podrobný přehled současných možností antiagregační terapie v sekundární prevenci CMP však jasně ukazuje, že opuštění aspirinu je předčasné a nové léky přes výrazně vyšší cenu nepřinášejí výrazně lepší výsledky. Čím účinnější jsou v redukcí ischemických příhod, tím vyšší počet mají hemoragických komplikací.

### **1.2.1. Kombinace ASA s dipyridamolem**

Doporučovanou kombinační antiagregační terapií pro sekundární prevenci CMP je kombinace ASA a dipyridamol. Toto doporučení se opírá především o studie ESPRIT a ESPS2.

Spojení dipyridamolu a kyseliny acetylsalicylové představuje kombinaci s aditivním antitrombotickým účinkem, kdy dipyridamol inhibuje fosfodiesterázu 3 a tím zvyšuje hladinu cADP a cGMP v destičkách. Do studie ESPRIT bylo celkem zařazeno 2.739 pacientů po transitorní ischemické atace nebo cévní mozkové příhodě menšího rozsahu. Doba sledování byla pět let. Pacienti byli rozděleni do tří skupin: první skupina pacientů dostávala po dobu 6 měsíců pouze kyselinu acetylsalicylovou (30 mg až 325 mg denně), druhá skupina pacientů užívala po stejnou dobu kombinaci dipyridamolu (200 mg dvakrát denně) a kyseliny acetylsalicylové (30 mg až 325 mg denně) a třetí skupina užívala orální antikoagulační léčbu. Sedmnáct procent pacientů, kteří dostávali kombinaci dipyridamolu a kyseliny acetylsalicylové, přerušilo svou účast v klinické studii kvůli vedlejším účinkům (zejména bolesti hlavy). Ve skupině pacientů, jimž byla podávána jen kyselina acetylsalicylová, se své účasti na projektu vzdala pouze dvě procenta pacientů. Kombinovaný endpoint, smrt z jakékoliv cévní příčiny, opakování mozkového infarktu, infarkt myokardu nebo rozsáhlé krvácivé komplikace, byl zaznamenán u 16% ve skupině s ASA a u 13% ve skupině ASA +DP. To představuje snížení absolutního rizika o 3% a roční NNT 102. (10) Studie ESPRIT je však nepochybně kontroverzní a vyvolala spoustu kritiky. V prvé řadě se jednalo o studii nezaslepenou, velkým nedostatkem také je, že volba denní dávky aspirinu i volba lékové formy dipyridamolu byla ponechána na rozhodnutí lékařů. Výsledkem této benevolence bylo, že 42–46 % nemocných užívalo ASA v dávce 30 mg/den, 15 % v dávce 75 mg/den, 23–25 % v dávce 100 mg/den a zbytek sledovaných pacientů užíval ASA v širokém rozmezí 40–325 mg/den. Celkem 17 % nemocných užívalo dipyridamol s okamžitým uvolňováním, jehož délka účinku je naprosto nedostatečná. Pouhých 8% nemocných užívalo kombinaci dipyridamolu s prodlouženým uvolňováním 2x 200 mg/den + ASA 2x 25 mg/den, která odpovídá komerčně dostupnému přípravku na trhu. Dalším problémem je, že třetina nemocných, kteří byli randomizováni ke kombinační léčbě, tuto léčbu v průběhu studie ukončila pro výskyt nežádoucích účinků, zejména bolestí hlavy. Na obranu studie ESPRIT je nutné poznamenat, že její výsledky jsou v souladu s výsledky předchozí studie ESPP-2 (European Stroke Prevention Study-2). V této studii, která je již z roku 1996, bylo léčeno 6.602 pacientů, kteří prodělali v posledních 3 měsících CMP nebo TIA a kteří byli sledováni po dobu 24 měsíců.



Byly zkoušeny celkem 4 sekundárně preventivní léčebné režimy: 1. kombinace ASA 2x25mg/den + dipyridamol s prodlouženým uvolňováním 2x200mg/den, 2. monoterapie ASA 50mg/den, 3. monoterapie dipyridamolem v dávce 2x200mg/den, 4. placebo. Primárními sledovanými klinickými ukazateli byly CMP, úmrtí ze všech příčin a jejich součet. Po dvou letech vedla kombinační protidestičková léčba k významnému poklesu výskytu CMP o 37% ( $p < 0,001$ ) ve srovnání s poklesem o 18% při monoterapii ASA ( $p=0,013$ ) a ve srovnání s poklesem o 16% při monoterapii dipyridamolem ( $p=0,039$ ), vše proti placebo, nebyly zjištěny rozdíly ve výskytu krvácení mezi jednotlivými režimy protidestičkové léčby. Po převedení do rizika bylo riziko CMP při léčbě placebem 15,2%, při terapii ASA 12,5% a při kombinaci ASA + dipyridamol pak 9,5%. V praxi to znamená, že musíme převést 66 pacientů z terapie ASA na kombinovanou terapii dipyridamol a ASA, abychom zabránili jedné cévní mozkové příhodě. ( 11) Tyto vynikající výsledky ve prospěch kombinační léčby však byly vzápětí zpochybněny četnými limitacemi studie. Ve studii nebylo provedeno přímé srovnání účinnosti kombinační léčby proti monoterapii ASA, místo toho byly všechny léčebné režimy porovnány proti placebo a srovnání mezi nimi navzájem bylo pouze nepřímé. Hlavní limitací však byla použitá denní dávka ASA, která byla nižší (25-50mg) než obvykle užívaná denní dávka. Při použití vyšších denních dávek ASA mohly být výsledky úplně jiné. Kombinační léčba byla účinnější než monoterapie ASA jen v prevenci CMP, nikoliv v redukci IM nebo úmrtí.

### **1.2.2. Clopidogrel – v monoterapii a kombinační léčbě, ticlopidin**

#### **Monoterapie clopidogrelem**

Přímé srovnání obou preventivních protidestičkových strategií bylo provedeno ve studii PRoFESS ( Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes). V této dvojitě zaslepené randomizované studii v uspořádání 2x 2 faktoriál byla jednak testována účinnost blokátoru receptorů pro angiotenzin II telmisartanu oproti placebo a jednak dva protidestičkové léčebné režimy – kombinace malé dávky ASA (2x 25 mg denně) s dipyridamolem s prodlouženým uvolňováním (2x 200 mg denně) proti monoterapii clopidogrelem (75 mg denně).

Primárním sledovaným ukazatelem účinnosti byla rekurence CMP jakékoliv etiologie. Studie byla uspořádána k průkazu non-inferiority obou preventivních protideštičkových režimů s následným testováním superiority kombinační léčby, která se předpokládala. Do studie bylo zařazeno celkem 20.332 nemocných po nedávno prodělané ischemické CMP. Doba sledování byla průměrně 2,5 roku. Rekurující CMP se objevila u 916 (9 %) nemocných, kteří užívali kombinační léčbu a u 898 (8,8 %) nemocných, kteří užívali clopidogrel. Ve výskytu rekurujících CMP tedy nebyl mezi oběma léčebnými strategiemi rozdíl. Ani ve výskytu velkých kardiovaskulárních příhod (součet CMP + IM + kardiovaskulární úmrtí) nebyl mezi oběma skupinami zjištěn žádný rozdíl. Při kombinační léčbě se ale objevilo více krvácení (HR = 1,15), včetně krvácení intrakraniálních (HR 1,42). Čisté riziko rekurující CMP nebo krvácivé komplikace však bylo mezi oběma skupinami prakticky stejné (HR = 1,03). Závěrem studie PROFESS tedy je, že mezi sekundární prevencí CMP kombinací malé dávky ASA a dipyridamolu a monoterapií clopidogrelem není žádný významný rozdíl. Trend k menšímu výskytu krvácení, především intrakraniálnímu a lepší snášenlivost upřednostňují clopidogrel, ale absolutní rozdíl je malý.(12)

Další studií srovnávající clopidogrel a ASA byla studie CAPRIE ( Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), která srovnávala účinnost a bezpečnost léčby clopidogrelem oproti ASA u pacientů po aterotrombotické příhodě. Léčba clopidogrelem vedla ve srovnání s léčbou ASA k 8,7% (p = 0,043) snížení relativního rizika kombinovaného klinického ukazatele – ischemické cévní mozkové příhody, infarktu myokardu, vaskulární smrti. (13,14). Benefit clopidogrelu oproti aspirinu byl nejvíce vyjádřený pro pacienty s ischemickou chorobou dolních končetin (3.71% vs 4.86% ročně; p=0.0028). V protikladu benefit nebyl statisticky významný pro 6431 pacientů po ischemické CMP (7.15% vs 7.71% ročně; p> 0.2). Riziko krvácení bylo v obou skupinách podobné. Ačkoliv všeobecný relativní benefit clopidogrelu oproti aspirinu ve studii Caprie byl skromný (redukce absolutního rizika jen 0.5% ročně) a nebyl současně nalezen statisticky významný benefit clopidogrelu oproti aspirinu u pacientů po CMP, stal se clopidogrel významnou alternativou pro pacienty po CMP. (15)

## **Duální terapie ASA a clopidogrel**

Clopidogrel byl nejprve studován v kombinaci s aspirinem u pacientů s ICHS. Ve studii CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Evens) byla prokázána vyšší účinnost duální léčby v prevenci ischemických příhod u pacientů s nestabilní AP a nonQIM. Později byly publikovány studie s pacienty po CMP (MATCH, CHARISMA), které neprokázaly lepší výsledky dlouhodobé kombinační terapie oproti monoterapii. Ve studii MATCH bylo randomizováno 7.600 osob, kteří v posledních třech měsících utrpěli TIA nebo ischemický iktus. Jedno rameno užívalo 75mg clopidogrelu, druhé pak stejnou dávku clopidogrelu v kombinaci s ASA v dávce 75mg. Tato kombinace dosáhla pouze nesignifikantního trendu v redukci ischemických příhod, které utrpělo 596 (15,7%) ve skupině s clopidogrel + ASA versus 636 (16,73%) nemocných ve skupině clopidogrelu + placebo. Snížení relativního rizika kombinovaného endpointu (infarktu myokardu, mozkového iktu a cerebrovaskulární smrti) ve skupině s kombinovanou antiagregační léčbou oproti clopidogrelu v monoterapii bylo pouze o 6,4% ( $p=0,224$ ). Studie navíc ukázala, že ve větvi s duální antiagregační léčbou se častěji vyskytovalo život ohrožující krvácení (96-2,6% pacientů ve větvi s kombinovanou léčbou oproti 49-1,3% v aspirinové větvi). (16)

Ještě rozsáhlejší studií je studie CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization). Tato studie zahrnovala 15.603 osob s vysokým rizikem vzniku aterosklerotické příhody. Vstupní kritéria zařazovala nemocné, kteří měli 2 velké nebo 3 menší rizikové faktory a/nebo dokumentovanou cerebrovaskulární, srdeční nebo periferní arteriální chorobu. Třetina zařazených byla již po proběhlém infarktu myokardu, čtvrtina pak po mozkovém iktu. Jedno rameno užívalo ASA (75-162mg/den) současně s clopidogrelem, druhé rameno ASA s placebem. V redukci výskytu srdečního infarktu, mozkového iktu a kardiovaskulární smrti nedosáhla duální terapie clopidogrelu s aspirinem signifikantního poklesu. V kontextu s lehkým zvýšením středně závažných krvácení bylo možno uzavřít, že tato duální léčba není užitečná.

## Ticlopidin

Alternativou clopidogrelu je ticlopidin. Jeho účinek v sekundární prevenci CMP byl studován ve třech randomizovaných studiích, v jedné byl superiorní vůči placebu, v jedné superiorní vůči aspirinu, třetí neprokázala benefit oproti aspirinu. Hojně citovaná je studie TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study), v které byl porovnáván ticlopidin s vysokodávkovaným aspirinem (dávka 650 mg) u 3.069 pacientů po TIA nebo iCMP. Relativní riziko výskytu primárního endpointu, kterým byl nefatální IM, CMP nebo smrt, bylo sníženo ve skupině s ticlopidinem o 12%. Výskyt těchto příhod byl v rameni s ticlopidem 17%, v aspirinovém rameni 19% ( $p=0,048$ ). Největší benefit byl pozorován pro redukci CMP (10% ve srovnání s 13%;  $p=0,024$ ). Hlavním negativem ticlopidinu jsou jeho hematologické vedlejší účinky, pro které je nejen v sekundární prevenci CMP nahrazován clopidogrelem. (17,18)

Tab 2 Redukce relativního (RRR) a absolutního rizika (ARR) a počet nutně léčených k zabránění jedné velké vaskulární příhody (NNT) u pacientů s antitrombocytární terapií (modifikováno CAPRIE Steering Committee (13), Halkes et al. (10), Hankey and Warlow (12,19))

Lék	RRR	ARR (%/rok)	NNT	Studie
ASA vs placebo	13	1	100	Metaanalzy
ASA +DIP vs.placebo	28	1.9	104	ESPS2
ASA +DIP vs. ASA	18	1.0	104	ESPS2
Clopidogrel vs placebo	23	1.6	62	CAPRIE
Clopidogrel vs ASA	10	0.6	166	CAPRIE
Cilostazol vs AS	25	0.95	105	CSPS II

### 1.2.3. Cilostazol - v monoterapii a kombinační léčbě

Největší studie má z novějších léků cilostazol. Pilotní studie, která srovnávala aspirin a cilostazol v sekundární prevenci CMP (Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study) zahrnuje v Číně celkem 719 pacientů (průměrný věk 60,32 let, SD 9,86), 360 v cilostazolové skupině a 259 v aspirinové skupině. Jednalo se o pacienty, kteří prodělali iCMP v předchozích 1-6 měsících, léčba v obou skupinách trvala 12-18 měsíců. Primárním endpointem byla rekurence jakékoli CMP (ischemické CMP, hemoragické CMP a subarachnoidálního krvácení), všichni pacienti měli vyšetření magnetickou rezonancí. Primární endpoint byl hlášen u 12 pacientů v cilostazolové skupině a u 20 pacientů v aspirinové skupině. Symptomatické intrakraniální krvácení bylo pozorováno u jednoho pacienta v cilostazolové skupině a u 5-ti v aspirinové skupině. Rezonancí verifikovaný asymptomatický intrakraniální hematoma byl u 7 pacientů v aspirinové větvi a u jednoho ve větvi cilostazolové ( $p=0,034$ ). Tato pilotní studie neukázala signifikantní rozdíl v rekurenci CMP mezi cilostazolem a aspirinem, ale nižší výskyt ischemických a hemoragických CMP u cilostazolu naznačoval, že cilostazol by mohl být účinnější a bezpečnější než-li aspirin.(20) Rozsáhlejší srovnání účinnosti cilostazolu a aspirinu přináší studie CSPP II, do které bylo v Japonsku zařazeno 2.672 pacientů po nekardioembolické iCMP. Jedna větev byla léčena cilostazolem v dávce 200mg denně a druhá skupina dostávala aspirin v dávce 81mg denně. Doba sledování byla od 1 do 5-ti let (průměrně 29 měsíců). Primárním endpointem byla CMP, bezpečnostním endpointem byla hemoragická CMP nebo krvácení, které si vyžádalo hospitalizaci. Roční incidence CMP byla signifikantně nižší v cilostazolové skupině (2,76%) oproti 3,71% příhod v aspirinové skupině, relativní redukce rizika je 25,7% ( $p=0,0004$ ). Subanalýza typů cévní mozkové příhody ukázala výraznou redukci hemoragické CMP u pacientů po lakunárním iktu v cilostazolové skupině. Její výskyt byl 0,36 % oproti 1,20% v aspirinové skupině ( $p=0,003$ ). Výsledkem této studie je, že cilostazol má lepší risk-benefit profil oproti aspirinu v sekundární prevenci po nekardioembolickém iCMP. Efekt je nejvýznamnější u lakunárního iktu, kde je vyšší riziko intrakraniální hemoragie. (21-23)

## **Kombinace ASA a cilostazol**

Studie SPAD (The Safety and Efficacy of Cilostazol in Ischemic Stroke Patient with Peripheral Arterial Disease), byla první studií hodnotící bezpečnost a účinnost duální protidestickové terapie aspirin + cilostazol. Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která zahrnovala pacienty po iCMP či TIA, kterým bylo nad 50 let a současně měli ICHDK, tato diagnóza byla založena na ABI pod 1,0. Studie probíhala od 9/2010 do 7/2012, celkově bylo vyšetřeno 800 pacientů (muži 59,9%, ženy 40,1%; průměrný věk 70,4+9,3). Polovina pacientů (N=397) užívala aspirin 100mg denně a druhá (N= 403) pak aspirin 100mg v kombinaci s cilostazolem 200mg denně. Byli sledováni v 1, 3, 6, 9 a 12 měsíci po randomizaci. Primárním endpointem byla změna v ABindexu mezi skupinami, sekundárním a terciálním endpointem pak difference v šíři intima-media a incidenci velké kardiovaskulární příhody- opakování CMP, IM, NAP, další vaskulární příhody a smrt, stran bezpečnosti pak sledovala velké hemoragické příhody, hemoragickou CMP a smrt. V této studii byla ve skupině s kombinovanou léčbou prokázána pouze pomalejší progresse aterosklerózy, v ostatních sledovaných parametrech duální terapie lepší nebyla. (24)

Další menší studií, která srovnávala kombinační léčbu cilostazol a ASA oproti aspirinu v monoterapii, byla studie CATHARSIS (Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis). Tato studie sledovala efekt kombinační léčby cilostazol + aspirin oproti samostatnému aspirinu na progresi intrakraniální stenózy, dále porovnávala incidenci ischemických a hemoragických příhod u pacientů po nekardioembolické iCMP se stenózou více jak 50% v odpovídající intrakraniální arterii. Celkem zařazeno 165 pacientů od 2 týdnů do 6 měsíců po CMP. Jedno rameno dostávalo cilostazol 200 mg/den plus aspirin 100 mg/den (N=83), druhé rameno užívalo samotný aspirin 100 mg/den (N=82). Primárním endpointem byla progresse intrakraniální stenózy po 2 letech hodnocená magnetickou rezonancí. Sekundárním endpointem byla vaskulární příhoda, jakákoliv smrt, vážná příhoda, nová iCMP, nebo zhoršení v Rankin scale score. Stran primárního endpointu, tedy progresi intrakraniální stenózy za 2 roky po příhodě, nebyl pozorován signifikantní rozdíl.

Progrese stenózy byla pozorována u 9,6% v rameni s duální terapií a u 5,6% v aspirinové větvi ( $p=0,53$ ), výskyt sekundárního endpointu byl o něco nižší v kombinované větvi, ale nebyl signifikantně významný, významné krvácení bylo zaznamáno ve 4 případech ve větvi s kombinovanou terapií a ve 3 případech v aspirinové větvi. V této studii byla pozorována menší progrese intrakraniální stenózy než v předchozích studiích, což by mohlo být způsobeno dobrou kontrolou rizikových faktorů a dále vyloučením pacientů s CMP v posledních 14 dnech. Z této studie vyplývá potřeba klást důraz na korekci všech rizikových faktorů, budou ale potřeba větší studie. (25)

#### **1.2.4. Triflusal, sarpogrelate a terutroban**

##### **Triflusal**

Dalším ze skupinu novějších antiagregancií je triflusal. TAPIRSS (Triflusal versus Aspirin for Prevention of Infarctio) je studie, která porovnávala v letech 1996- 1999 v Argentině aspirin a triflusal. Jednalo se o dvojitě slepou, multicentrickou a randomizovanou pilotní studii, kdy byla analyzována data od 429 pacientů, kteří byli do 6 měsíců po TIA či CMP a dostávali aspirin 325 mg denně nebo triflusal 600 mg denně po průměrnou dobu 586 dní. Ve výsledku nebyla nalezena diference v primárním endpointu, kterým byla kombinovaná incidence vaskulární smrti, ischemické cévní mozkové příhody, nefatálního IM a významné hemoragie (aspirin 13,9%, triflusal 12,7%). V posthoc analýze byla nalazena signifikantně nižší incidence velkých a malých krvácení u triflusalu (aspirin 8,3%, triflusal 2,8%). (26)

##### **Saprogrelát**

Saprogrelat je selektivní inhibitor 5-hydroxytryptaminových receptorů. Ve studii S-ACCESS byl srovnáván s aspirinem v sekundární prevenci CMP. Celkem zahrnuto 1.510 pacientů po recentní iCMP (1 týden- 6 měsíců od příhody), kdy jedno rameno dostávalo saprogrelát 100mg a druhé aspirin 81mg, průměrná doba sledování byla 1,59 roku. Primárním endpointem byla recidiva iCMP, sekundárním pak velká vaskulární příhoda.

Primární endpoint byl pozorován u 72 (6,06%) pacientů v saprorelátové skupině a u 58 (4,86%) v aspirinové skupině ( $p=0,19$ ). Vážná vaskulární příhoda byla u 90 (7,61%) pacientů v saprorelátové skupině a 85 (7,12%) pacientů v aspirinové skupině ( $p=0,65$ ) a výskyt krvácení byl v 89 (11,9%) případech u saprorelátu a 131 (17,3%) případech u aspirinu ( $p<0,01$ ). Tato studie se saprorelátem prokázala, že není noninferiorní oproti aspirinu pro prevenci ischemické cévní mozkové příhody a že je u něho signifikantně méně krvácení. (27)

### **Terutroban**

PERFORM je studie, která srovnává terutroban a aspirin. Zahrnuti byli pacienti, kteří v předchozích 3 měsících prodělali iCMP či TIA. Analyzováno bylo 9.556 pacientů, kteří dostávali 30mg terutrobanu a 9.544 pacientů na 100mg ASA, průměrná doba sledování byla 28 měsíců. Primární endpoint, kterým byla iCMP, infarkt myokardu a vaskulární smrt, byl zaznamenán u 1.091 pacientů (11%) užívajících terutroban a 1.062 (11%) užívajících aspirin. Zároveň zde nebyl rozdíl v sekundárním ani terciárním endpointu, naopak byl zaznamenán mírně zvýšený výskyt drobných krvácení u terutrobanu 1.147 (12%) případů vs. 1.042 (11%) v aspirinovém rameni. Souhrnem lze říci, že terutroban ve studii s více jak 19.000 pacienty po CMP neprokázal noninferioritu proti aspirinu a jeho vývoj byl pozastaven.(28)

### **1.2.5. Novější inhibitory P2Y12 – ticagrelor a prasugrel**

Nevýhodou clopidogrelu je, že je prolék, který musí být v těle aktivován, což prodlužuje dobu nástupu účinku a zároveň je příčinou řady interakcí. Novějšími léky ze stejné lékové skupiny jsou prasugrel a ticagrelor. Clopidogrel a prasugrel jsou ireverzibilními blokátory P2Y12 receptorů, naopak ticagrelor je reverzibilní blokátor. Maximální destičková inhibice je dosažena u clopidogrelu za 8 hodin po užití nasycovací dávky 300mg a za 2 hodiny při nasycovací dávce 600mg, u ticagreloru je maximální destičková inhibice dosažena za 2 hodiny a u prasugrelu dokonce již za 30minut. Clopidogrel je metabolizován ve 2 krocích na cytochromu CYP2C19 na aktivní metabolit, ovlivnění tohoto cytochromu (např. clarithromycinem, fluconazolem a omeprazolem) může ovlivnit účinnost clopidogelu.



Prasugrel je rychle hydrolyzován přes CYP3A4 a CYP2B6 a při limitovaných datech zatím není známa významná interakce, ticagrelor je metabolizován přes CYP3A4, kdy jeho inhibitory (clarithromycin) mohou zvýšit výskyt nežádoucích účinků a induktory (dexamethazon) naopak snížit účinek. (29-32)

### **Ticagrelor**

Ticagrelor je přímý inhibitor receptoru pro adenosindifosfát typu P2Y<sub>12</sub>, který má ve srovnání s clopidogrelem, jak zmíněno výše, rychlejší nástup účinku. Byl zkoušen v multicentrické studii PLATO na 18.624 pacientech. Jedno rameno užívalo ticagrelor (180mg úvodní dávka, pak 90mg 2krát denně jako udržovací dávka) v kombinaci s ASA, druhé rameno pak užívalo clopidogrel (300mg úvodní dávka, pak 75mg denně jako udržovací dávka) a ASA. Dávka aspirinu byla 75-100mg denně. Jednalo se o pacienty s akutním koronárním syndromem s ST elevací i bez ní. Po 12 měsících se kombinovaný endpoint (úmrť z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) vyskytl u 9,8% pacientů léčených ticagrelorem a 11,7% léčených clopidogrelem (  $p < 0,001$ ). Rozdíl byl především pro infarkt myokardu, který byl zaznamenán u 5,8% případů ve větvi s ticagrelorem a u 6,9% ve skupině s clopidogrelem. Výraznější rozdíl nebyl pozorován pro výskyt cévní mozkové příhody, ta byla u 1,5% pacientů s ticagrelorem a u 1,3 % s clopidogrelem ( $p=0,22$ ). Nebyl pozorován signifikantní rozdíl ve výskytu závažných krvácení (11,6% vs 11,2%,  $p=0,43$ ), výskyt fatálního krvácení byl rovněž stejný (0,3% vs 0,3%,  $p=0,66$ ). (33) U ticagreloru oproti clopidogrelu byl pozorován častější výskyt dyspnoe, která však nebyla spojena s morfologickým či funkčním postižením plic a pouze výjimečně vedla k přerušení léčby, rovněž byly pozorovány častější komorové pauzy trvající déle než 3 sekundy v prvním týdnu terapie (5,8% vs 3,6%,  $p = 0,01$ ). V podskupině pacientů po CMP či TIA, což bylo 1.152 pacientů (6% ze všech pacientů ve studii PLATO), byl pozorován vyšší výskyt příhod ve srovnání s pacienty bez předchozí CMP. Výskyt IM 11,5% vs 6%, smrt 10,5% vs 4,9% a CMP 3,4 vs 1,2% a intrakraniální krvácení 0,8% vs 0,2%, první hodnota je pro pacienty s předchozí CMP, druhá pro pacienty bez předchozí CMP či TIA.

Pacienti s předchozí CMP však byli starší a měli více chorob a více kardiovaskulárních rizikových faktorů, než-li skupina bez CMP. Mezi pacienty s předchozí CMP byla redukce primárního celkového endpointu konzistentní s povšechnými výsledky studie (19% vs 20,8%). Relativní redukce primárního endpointu byla 13% oproti 16% bez předchozí CMP nebo TIA. Pro smrt ze všech příčin byla redukce relativního rizika s ticagrelorom vs clopidogrelem 38% vs 19% u pacientů s či bez CMP, zároveň zde nebylo více závažných hemoragií, ale bylo více intrakraniálních krvácení 0,3% vs 0,2% ( $p=0,06$ ). (34-35)

Dlouhodobá terapie ticagrelorom u pacientů po IM byla sledována ve studii PEGASUS-TIMI54, ve které bylo celkem 21.162 pacientů 1-3 roky po IM, kdy všichni užívali aspirin a současně užívali 2x90mg či 2x60mg ticagreloru, nebo placebo. Doba sledování byla 3 roky a primárním souhrnným endpointem byla smrt z kardiovaskulárních příčin, IM a CMP, bezpečnostním krvácení. Výskyt primárního endpointu byl u 7,85% pacientů ve skupině s 2x90mg ticagreloru, u 7,77% ve skupině 2x60mg ticagreloru a 9,04% v placebové větvi. Výskyt krvácení byl 2,6% u 90mg, 2,3% u 60mg a 1,06% u placeba, intrakraniální či fatální krvácení u 0,63% pacientů s 90mg ticagreloru, 0,71% při léčbě 60mg ticagreloru a 0,6% u placeba. Lze shrnout, že při současné terapii ticagrelor a ASA v dlouhodobé terapii po IM došlo k mírné redukci ischemických příhod, která ale byla spojena s vyšším výskytem krvácení. (36)

Jako nevýhoda se u ticagreloru může zdát užívání 2x denně, ale v práci Bernarda Vrijense TWICE, vyšlo srovnání stupně destičkové inhibice ve prospěch ticagreloru oproti clopidogrelu. Při srovnání 677 pacientů užívajících 2x denně ticagrelor a 677 pacientů užívajících 1 x denně clopidogrel po dobu 30-ti dnů se ukázalo, že velká část zapomněla užít 1 dávku ticagreloru, ale jen 25,7% zapomnělo obě denní dávky, jednu dávku clopidogrelu zapomnělo užít 46,8% pacientů. Pak průměrná trombocytární inhibice byla u ticagreloru vyšší, než-li u clopidogrelu (81,1% vs. 55%,  $p<0.001$ ). (37)

V současné době probíhá studie SOCRATES (Acute Stroke Or Transient Ischaemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes). Náběr pacientů začal v 1/2014 a předpokládaný konec je v 1/2016.

V této studii je porovnáván efekt terapie s ticagrelorem (2x90mg) oproti aspirinu (300mg jako nasycovací dávku 1.den a dále 100mg denně) v akutním období 90-ti dnů po proběhlé CMP. Primárním endpointem bude velká vaskulární příhoda (IM, iCMP a smrt) (38)

### **Prasugrel**

Prasugrel byl porovnáván s clopidogrelem ve dvou studiích fáze III. TRITON-TIMI 38 je studie, ve které bylo randomizováno 16.843 pacientů, kteří podstoupili koronarografii s plastikou. Jedno rameno dostávalo prasugrel a ASA, druhé clopidogrel a ASA. Endpoint (smrt z kardiovaskulárních příhod, nefatální IM a CMP) byl pozorován u 12,1% na clopidogrelu vs 9,9% na prasugrelu ( $p < 0,001$ ), výskyt významného krvácení byl 2,4% v.s. 1,8% ( $p < 0,001$ ), fatálního krvácení 0,4% vs 0,1% ( $p = 0,002$ ). Hlavní rozdíl na celkovém endpointu byl výskyt nefatálního IM (475 vs 620 příhod), naopak celková mortalita byla podobná pro clopidogrel a prasugrel (154 vs 155 příhod,  $p = 0,64$ ), rovněž zde nebyl žádný rozdíl ve výskytu recidivy CMP (61 recidiv ve větvi s prasugrelem a 60 příhod ve větvi s clopidogrelem), výskyt fatálního krvácení byl ve 21 případech při prasugrelu oproti pěti příhodám při terapii clopidogrelem. U pacientů nad 75 let a vážících méně jak 60kg nebyl pozorován lepší efekt prasugrelu. (39)

Podskupinovaná analýza, která zahrnuje pacienty po CMP či TIA, zaznamenala méně příhod ve skupině léčené prasugrelem. V této podskupině mělo 262 pacientů prasugrel a 256 clopidogrel. Endpoint byl hlášen u 19,1% s clopidogrelem vs 14,4% s prasugrelem a bezpečnostní endpoint u 5,5% vs 2,9%. Souhrně lze říci, že po zhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčby prasugrelem nebyl u pacientů po CMP či TIA shledán významný rozdíl mezi clopidogrelem a prasugrelem. Na druhou stranu je nutné přiznat, že tato subanalýza zahrnuje jen 3,8% pacientů z celkové populace v TRITON studii. (40) Pacienti s historií CMP či TIA měli více významných krvácení.

Je nepochybné, že velká část těchto krvácení je intrakraniálních, i když ta byla pozorována jen u 36 pacientů celkem (riziko 0,3%), v podskupině po CMP celkový počet TIMI velkých krvácení bylo 20.

Další studií srovnávající clopidogrel a prasugrel je studie TRILOGY-ACS. Do ní bylo zařazeno 7243 pacientů s koronární příhodou, kteří nepodstoupili koronární intervenci. V této studii nebyla pozorována diference v kombinovaném endpointu mezi clopidogrelem a prasugrelem (16% vs 13,9%,  $p=0,21$ ), i riziko krvácení bylo podobné. (41, 42)

Novější ADP inhibitory (prasugrel, ticagrelor) nejsou doporučeny u pacientů s anamnézou hemoragické CMP nebo u pacientů se středním až těžkým jaterním postižením. (43)

#### **1.2.6. Antiagregační terapie u lakunárních iktů**

Specifickou skupinou iktů jsou ikty lakunární. Pohled na dlouhodobou protidestičkovou terapii po lakunárním ischemickém infarktu přináší metaanalýza, kterou uveřejnil Kwok v Stroke 4/2015. Lakunární CMP představuje cca 25% z ischemických CMP, Kwok podrobil metaanalýze 17 randomizovaných kontrolovaných studií, které pojednávaly o riziku rekurence CMP či úmrtí u pacientů po lakunárním CMP při protidestičkové terapii. Celkem bylo zahrnuto 42.234 pacientů (průměrný věk 64,4 let, 65% mužů) a sledování po dobu od 4 týdnů do 3,5 let. Ve srovnání s placebem byla protidestičková monoterapie spojena se signifikantním poklesem jakékoliv CMP (risk ratio [RR] 0,77, 0,62-0,97) a ischemické CMP (RR 0,48, 0,30-0,78). Při srovnání různých protidestičkových léků- aspirin, clopidogrel, cilostazol a dipyridamol nebyl nalezen signifikantní rozdíl v redukci rekurence CMP a duální terapie rovněž nepřinesla jasný benefit oproti monoterapii při dlouhodobé terapii pacientů po lakunárním CMP. (44)

#### **1.2.7. Kombinace ASA s inhibitory receptoru GpIIb/IIIa**

Další zkoušenou kombinací bylo testování kombinace ASA s inhibitory receptoru GpIIb/IIIa. Již na konci 90- let bylo k dispozici 15 studií s 24.802 pacienty. Aspirin byl podán s infuzně podanými antagonisty Gp IIb/IIIa do 12-96 hodin po příhodě.

Na jedné straně přinesl signifikantní pokles závažných cévních příhod o 19%, což odpovídalo prevenci 20 recidiv CMP na 1.000 léčených pacientů v průběhu prvního měsíce, na druhé straně vedl k objevení 23 extrakraniálních krvácení na 1.000 pacientů, fatální však výjimečně. Intrakraniální krvácení stoupla oproti aspirinu samotnému pouze z 0,1% na 0,2%. Studie fáze III hodnotící bezpečnost a účinnost abciximabu byla předčasně ukončena po zařazení 808 pacientů kvůli zvýšené frekvenci symptomatického nebo fatálního intrakraniálního krvácení s abciximabem ve srovnání s placebem (5,5 vs. 0,5%;  $p=0,002$ ). Tato studie také neprokázala zlepšení výsledného klinického stavu při léčbě abciximabem. (45)

### **1.3. Význam kombinované terapie v časném období**

Riziko rekurence CMP jak bylo již zmíněno je cca 3-4 % ročně, ale je podstatně vyšší v časných stadiích, proto se nabízí otázka efektu časně agresivnější kombinované terapie. Kombinovaná léčba v dlouhodobé terapii přináší zvýšené riziko hemoragie, ale v časném období po TIA či drobnější iCMP jsou pacienti ohroženi především další ischemií, než hemoragií, která je častější u kompletní CMP.

V Německu mezi lety 2007-2009 byla provedena studie s 543 pacienty po akutní iCMP, která srovnávala aspirin a kombinaci aspirinu s dipyridamolem v akutním období. 283 pacientů dostávalo od počátku anopyrin v dávce 100mg denně a po 7 dnech této terapie přešli na kombinovanou terapii ASA+ dipyridamol, druhá skupina (N=283 pacientů) dostávala od počátku kombinovanou terapii ASA 25mg a pomalu se uvolňující dipyridamol 200mg 2x denně. Doba sledování byla 90 dní.

Na konci studie 154 (56%) pacientů z časně kombinované větve nemělo žádnou nebo jen mírnou disabilitu, v časně aspirinové skupině to bylo 133 (52%) pacientů. 28 pacientů v časně kombinované větvi a 38 pacientů v aspirinové větvi dosáhlo souhrnného endpointu ( $p=0.20$ ), kterým byla vaskulární příhoda (nefatální CMP, TIA, nefatální IM a významná krvácivé komplikace). Časně podaná kombinovaná terapie aspirinu a pomalu se uvolňujícího dipyridamolu do 24 hodin po CMP se ukázala bezpečná a efektivní v prevenci disability jako podání kombinace až po 7 dnech monoterapie aspirinu. (46)

Další studií, která srovnávala kombinovanou léčbu v časném období po iCMP, tentokrát ASA a clopidogrel, byla studie FASTER (Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence). V této studii bylo randomizováno 392 pacientů do 24 hodin po TIA či iCMP, kdy všichni pacienti dostávali aspirin, dále jedno rameno (N=198) dostávalo clopidogrel (300 mg nasycovací dávka a dále 75 mg denně), druhé rameno (N=194) užívalo placebo. Léčba trvala 90 dní, primárním endpointem byl celkový výskyt CMP (ischemická, hemoragická), bezpečnostním endpointem byly hemoragie. Studie se ukončila dříve pro chybějící náběr pacientů. 14 (7,1%) pacientů na clopidogrelu mělo CMP v 90 dnech oproti u 21 (10,8%) pacientů na placebo, absolutní redukce rizika 3,8% ( $p=0,19$ ), 2 pacienti na clopidogrelu měli intrakraniální hemoragii oproti žádnému na placebo (absolutní riziko vzrostlo o 1,0% ( $p=0,5$ )). Po TIA či CMP u pacientů s vysokým rizikem CMP může mít současné použití clopidogrelu a ASA význam, který převyšuje rizika krvácení. (47)

Studie CHANCE zahrnuje 5.171 pacientů v Číně, kteří byli zařazeni do studie do 24 hodin po TIA či lehké iCMP. Jedno rameno dostávalo 1. den 300mg clopidogrelu, od 2-90 dne 75mg clopidogrelu a současně od 2-21 dne 75mg aspirinu, druhé rameno užívalo jen samotný aspirin 75mg od 1-90 dne. Primárním sledovaným cílem byla rekurence CMP (ischemická či hemoragická). Primární endpoint byl pozorován v 8,6% případů u kombinované terapie a v 11,7% případů při aspirinové monoterapii ( $p<0,001$ ). Lehké či závažné krvácení bylo podobné v obou skupinách (0,3% v obou skupinách,  $p=0,73$ ). (48)

Studií, která by měla ozřejmit tento problém je studie POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Stroke). (49) Tato studie by také měla ozřejmit generalizaci výsledků mimo Čínu. Je dobře známo, že jsou podstatné rozdíly u CMP v Číně a u bílé rasy. V Číně je mrtvice častější než infarkt myokardu a má 4 krát vyšší úmrtnost než infarkt myokardu (ve Spojených státech je opačná situace). Více než jedna třetina CMP se v Číně prezentuje jako hemoragická mrtvice. Vysoký a variabilní krevní tlak, vysoká míra kouření (třetina světových kuřáků žije v Číně) a zvýšený výskyt obezity byly navrženy jako důvody pro vyšší výskyt ischemické a zejména krvácivé CMP v Číně. Distribuce vaskulární okluzivní choroby je také rozdílná mezi čínskou a bílou populací. (50,51)

V euroamerické populaci, kde je lepší léčba hypertenze, diabetu a dyslipidemie, lze očekávat, že duální léčba aspirinem a clopidogrelem v akutním období bude mít menší efekt než v Číně.

Tak jako jsou omezená data pro kombinovanou léčbu v časném období po CMP, tak nejsou zatím dostatečná data pro použití nasycovací dávky protidestičkových léků, které používáme u akutních koronárních syndromů. Americká doporučení se zmiňují o použití nasycovací dávky clopidogrelu po iCMP. Podáním bolusové dávky clopidogrelu 300 a 600mg dosáhneme rychlé inhibice trombocytů, pokud použijeme dávku 75 mg denně, pak nedosáhneme prvních pět dní maximální inhibice. Suri ve své práci s 20 pacienty podal nasycovací dávku 600mg v průměrném intervalu 25 hodin od diagnózy CMP. Průměrný věk pacientů byl 66 let, jeden pacient měl alergii na aspirin, 2 měli intoleranci aspirinu pro gastritidu, 1 měl nově implantovaný stent do karotidy, 16 mělo clopidogrel místo aspirinu pro různé selhání aspirinu. V tomto omezeném souboru byl zhodnocen neurologický stavu dle NIHSS v době diagnózy CMP a za 24 hodin, kdy při terapii clopidogrelem byl medián NIHSS signifikantně nižší, zároveň nebyl zaznamenán vyšší výskyt intrakraniální hemorhagie. Použití 600mg clopidogrelu v nasycovací dávce se v této studii jeví bezpečné. (52) V další pilotní studii bylo podáno 325 mg aspirinu a současně 375 mg clopidogrelu do 36 hodin po TIA či CMP a v malé thajské studii aspirin s clopidogrelem do 48 hodin po CMP. (53, 54). I zde byla kombinace v časném období bezpečná.

#### **1.4. Shrnutí současného pohledu na antiagregační terapii**

Není pochyb o účelnosti a efektivitě antiagregační terapie v sekundární prevenci iCMP, která má být nasazena do 48 hodin po příhodě, ale nepanuje jednota v jejím výběru. Přes řadu nežádoucích účinků a omezenou účinnost zde má nadále místo aspirin. Kombinace aspirinu a dipyridamolu má o něco lepší účinky při důsledném užívání, ale tato kombinace je špatně tolerovaná, což snižuje compliance a tím efektivitu. Lépe tolerovaný je clopidogrel, který je upřednostňován v britských doporučeních, ticlopidin je vytlačen clopidogrelem pro své hematologické nežádoucí účinky. Nadějně se u čínské a japonské populace jeví cilostazol, ale pro ostatní rasy ještě musí být ověřen.

Novější inhibitory 2PY12 prasugrel a ticagrelol prokázaly lepší účinnost v prevenci nefatálního IM ve srovnání s clopidogrelem, ale u CMP lepší účinnost prokázána nebyla.

Nejnovější antiagregační léky nevykazují lepší výsledky než aspirin. O co jsou účinnější v redukci ischemických příhod, o to vyšší počet mají hemoragií, což zhoršuje jejich risk-benefit a proto oblasti sekundární prevence iCMP nepřevyšují aspirin.

Duální antiagregační terapie při dlouhodobém užívání zvyšuje riziko hemoragií bez snížení výskytu ischemických příhod oproti monoterapii, proto není doporučena. Na zvážení je duální terapie v prvních 90 dnech po iktu, kdy je vysoké riziko rekurence CMP. Tato duální terapie v časném období je v současné době zmiňována pouze v amerických doporučeních (55). Studie dále prokazují, že pacienti, kteří užívali antiagregační terapii před CMP, mají mírnější následky ischemické cévní mozkové příhody. Příkladem je velké srovnání pacientů v Koree, kde zahrnuli do srovnání 3.025 pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou, u kterých do pěti dnů zhodnotili vážnost postižení dle NIH Stroke Scale (NIHSS). Z celkového počtu 748 pacientů užívalo před příhodou antiagregační terapii, 644 (86,1%) monoterapii a z nich 83,7% aspirin, 102 pacientů (13,6%) bylo na duální antiagregační terapii. Pacienti na antiagregační terapii měli nižší stupeň postižení dle NIHSS ve srovnání s pacienty bez předchozí antiagregační terapie (56).

Ucelenější pohled na kombinovanou terapii aspirinu a clopidogrelu přináší Zhangova metaanalýza z roku 2015. Zahrnul celkem 8 randomizovaných studií, ve kterých byl užíván aspirin a clopidogrel v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody. Celkem bylo do metanalýzy zahrnuto 20.738 pacientů. Byla provedena celková analýza dat a současně analýza dat pro 2 období- krátké (do 3 měsíců od diagnózy CMP) a dlouhé období (léčba trvající více jak rok od CMP). Při porovnání aspirinu či clopidogrelu v monoterapii oproti kombinační terapii v souhrnu byl při duální terapii pozorován mírný pokles rekurence cévní mozkové příhody ( $p=0,01$ ) a velkých vaskulárních příhod ( $p<0,01$ ), ale zároveň byl pozorován zvýšený výskyt hemoragických mrtvic ( $p=0,02$ ) a významných krvácení ( $p<0,01$ ).



Při analýze dat pro krátkodobou léčbu byla kombinovaná léčba spojena s nižším výskytem vaskulárních příhod ( $p < 0,01$ ), současně s nižším výskytem opakované ischemické cévní mozkové příhody ( $p < 0,01$ ). Tato duální terapie nebyla oproti monoterapii spojena s vyšším výskytem krvácivých mrtvic ( $p = 0,65$ ) nebo významných krvácení ( $p = 0,54$ ). Naopak při terapii trvající déle jak rok duální terapie aspirin + clopidogrel nepřinesla redukci opakování ischemické cévní mozkové příhody ( $p = 0,15$ ) a naopak byla spojena s vyšším výskytem hemoragické mozkové příhody ( $p = 0,22$ ) a s vyšším výskytem významného krvácení ( $p < 0,01$ ). Dlouhodobá duální terapie měla lepší efekt jen v redukci velkých vaskulárních příhod ( $p = 0,09$ ). (57)

Optimální výběr léčby vyžaduje pečlivou analýzu etiologie CMP a individualizaci terapie. I nadále bude mít své místo aspirin, a proto je potřebné nadále studovat jeho účinky, včetně nežádoucích a dále objasňovat příčiny jeho selhání.

### **1.5. Nežádoucí účinky při terapii ASA**

Při širokém rozšíření preventivního užívání kyseliny acetylsalicylové je nutné znát také komplikace, které u některých osob tato látka způsobuje. Nežádoucí účinky jsou jednou z příčin snížené kompliance ze strany pacientů, nebo nuceného vysazení léčby ze strany lékaře. Jejich frekvence se pohybuje při delší expozici mezi 10% a 37%, obvykle úměrně denní dávce. Nejdůležitější a nejobávanější komplikací aspirinové léčby jsou komplikace hemoragické, jejichž výskyt závisí na velikosti dávky, trvání léčby a přítomnosti komorbidit, především vředové choroby gastroduodena a hemokoagulační abnormality. Krátkodobé nízké dávky aspirinu, tj. dávky pod 325 mg/den, jsou dobře tolerovány, i když i zde jsou hemoragické komplikace nezanedbatelné, především u pacientů s anamnézou erozí či vředové choroby gastroduodena.

Tab 3 Komplikace léčby ASA v kardiovaskulárních studiích (7,8,153)

<b>Studie</b>	<b>Dávka</b>	<b>Komplikace</b>
Veterans Administration Cooperative Study	324mg/den	37% zažívací obtíže
The Dutch TIA Trial Study Group	283mg/den	11.3% zažívací obtíže, 8,6% hemorrhagické problémy a 29% ukončilo studii předčasně
The Physicians Health Study	325mg/den	34,8% zažívací obtíže, 27% hemorrhagické problémy
SALT- Swedish Aspirin Low Dose Trial	75mg/den	12.5% zažívací potíže, 7.20 % hemorrhagické problémy, 3% velké hemorrhagie

Tab 4 Frekvence výskytu nežádoucích účinků ASA při dávce 100mg (7, 154)

<b>Obtíže</b>	<b>Výskyt</b>
Hypersensitivita a alergie	0,3%
Vratná nebo chronická urtika	2,1%
Astma	2,1%
Chronická rýma	1,2%
Dna	0,6-1%
Renální selhání	0,075%
Vředová choroba a hemoragie do GIT	2,5%
Pálení žáhy, tlaky v epigastriu	13%

## **1.6. Aspirinová rezistence**

### **1.6.1. Aspirinová rezistence- definice a stanovení**

Aspirinová rezistence je historický a nepřesný název. V současné době je vhodnější používat definici vycházející z mechanismu účinku aspirinu, která zní jako neschopnost aspirinu potlačit trombocytární produkci tromboxanu A<sub>2</sub>.

Adheze trombocytů vede kaskádou změn k influxu vápníku do buňky, což spouští řadu dalších změn. Dochází ke konformačním změnám glykoproteinového receptoru IIb/IIIa na povrchu destiček, katalyzuje se uvolnění obsahu granul, které potencují koagulaci a dále se aktivuje fosfolipáza A<sub>2</sub> k produkci kyseliny arachidonové, z které pak působením COX1 a tromboxan-syntetázy vzniká tromboxan TXA<sub>2</sub> a jak již bylo zmíněno ireverzibilní inhibice COX1 je způsob účinku aspirinu. (58) Již po 1 dávce 325mg aspirinu dochází ke kompletní inhibici COX1, její následná aktivita do další dávky aspirinu bude odpovídat cca 10% denní obnovy trombocytů (59).

Pokud dojde k aterotrombotické příhodě u pacienta, který užívá aspirin, hovoříme o klinické aspirinové rezistenci, přesněji v tomto případě je použit termín selhání léčby acetylsalicylovou kyselinou. Nemusí se vždy jednat o nedostatečnou odpověď, ale aterosklerotické postižení může být natolik rozsáhlé, že mu ani adekvátní inhibice destičkové funkce nezabrání. Zde tedy nejde o selhání ASA, ale o progresivní průběh nemoci. (60). Jak již bylo zmíněno, v metaanalýzách antiagregačních studií aspirin snížil výskyt všech ischemických vaskulárních příhod jen o 25%. (8)

Pokud aspirin není schopen inhibovat trombocytární tvorbu tromboxanu, nebo inhibovat testy destičkové funkce, hovoříme o laboratorní aspirinové rezistenci. I tato definice však není jednoznačná. I zde existují různé laboratorní metody stanovení, které se liší v senzitivitě a specificitě. V současné době je zlatým standardem stanovení koncentrace tromboxanů v séru a plazmě, proto jsme tento test vybrali pro stanovení neúčinnosti léčby aspirinem.

Tromboxan TXA2 je nestabilní a během několika minut je metabolizován na stabilní TXB2, který stanovujeme. Stanovení sérového tromboxanu B2 má však také své nevýhody. Je laboratorně náročné a není široce dostupné. Tromboxan TXA2 může být také produkován jinými buňkami, především monocyty a makrofágy. Kyselina arachidonová je v těchto buňkách přeměňována na prostaglandin G2/H2 enzymem COX-2, která je v těchto buňkách zvýšeně exprimována vlivem prozánělivých mediátorů (61). Tento prostaglandin H2 je pak přeměňován na tromboxan A2 tromboxan-syntetázou, která je obsažena jak v monocitech a makrofázích, ale také může být na tromboxan přeměněn destičkovou tromboxan-syntetázou (62). Dalším problémem je, že tromboxan může být produkován destičkami nezávisle na COX1 a to cestou COX2. Zvýšená exprese COX2 v trombocytech je především za stavu zvýšeného obratu destiček, kdy je v cirkulaci vyšší počet nezralých trombocytů – např. při zánětech, infekcích, recentních chirurgických zákrocích (63-65). Aspirin má afinitu ke COX2 více jak stonásobně nižší, než ke COX1.

Další možností je stanovení hladiny 11- dehydrotromboxanu v moči, ale toto měření má více limitací a je méně přesné než TXB2 v séru. Je nejen obrazem produkce TXA2 trombocyty, ale také výsledkem produkce ledvinými a dalšími buňkami cestou COX2.

Ve starší literatuře najdeme ještě jako zlatý standart stanovení rezistence optickou agregometrií, ale tu dnes již považujeme za metodu absolutní. Stanovení funkce destiček optickou agregometrií, nebo technikou globálního posouzení primární hemostázy např. přístrojem Platelet Function Analyser ( FPA100) je pouze hrubou orientací. Při optické agregometrii se vyhodnocuje agregace po podání různých agregancí- ADP, kolagen, epinefrin. Vyvolání agregace vede k snížení průniku světla, které měříme. Při použití FPA 100 se testuje plná krev, která prochází malým otvorem, který je pokryt kolagem a adrenalinem, a měří se čas do uzavření otvoru aktivovanými destičkami- closure time. Testy při optické a turbidimetrické agregometrii závisí na počtu destiček, hematokritu, věku, pohlaví a rase, také na hladině Willebrandova faktoru, tyto testy jsou špatně standardizované, testy mezi laboratořemi nelze srovnávat. Tyto testy zároveň nemohou být testem neúčinnosti ASA, neboť destičkové funkce nejsou závislé pouze na tromboxanu, ale jsou stimulovány současně prostřednictvím jiných cest- receptory pro fibrinogen, ADP, trombin, Willebrandův faktor. (66) Limitací testu ULTEGRA RPFA je, že diagnostické kritérium pro aspirinovou rezistenci je založeno na cut-off, které je vychází ze srovnání se světelnou či optickou agregací po přidání adrenalinu po jedné dávce 325mg aspirinu a je nejasné, jak dobře koreluje s nízkou dávkou aspirinu. (67,68) Ať použijeme kterýkoliv test na měření aspirinové rezistence, výsledky jsou variabilní a pravděpodobně mají kontinuální distribuci, nebude tu zřejmě jasný cut-off a tím nebude senzitivita a specifická laboratorních testů pro diagnózu aspirinové rezistence jednoznačná. (68, 69)

Tab 5 Laboratorní testování účinnosti aspirinu

Metoda stanovení	Charakteristika testu
Test krvácivosti	- jednoduchý test hemostázy měřením času do spontánní zástavy krvácení po standartní kožní incizi, velmi orientační
Měření agregace trombocytů optickou či turbidimetrickou metodou	- podání různých agonistů indikuje agregaci, následuje měření turbidimetrické (hodnocení změny průchodu světla) nebo impedanční mezi dvěma elektrodami
Point-of-care testy	-PFA-100- měří čas do uzavěru otvoru pokrytého kolagenem a adrenalinem či ADP-je však ovlivněn dalšího destičkovými funkcemi, von-Will.faktorem -RPFA-rapid platelet function assay detekuje aglutinaci částic potažených fibrinogenem po stimulaci kyselinou arachidonovou. -VerifyNow- rychlá, moderní metoda, nejen monitorace aspirinu
Stanovení tromboxanu	-měření TXB v séru- poměrně specifický test pro účinnost ASA, laboratorně náročný -měření 11-dehydro-TXB2 v moči- nákladný, ovlivněn produkcí TXA2 jinými buňkami než jen trombocyty
Průtoková cytometrie	-detekuje povrchové markery trombocytů, které odrážející jejich aktivaci- např. P-selektin, CD 63- nákladná metoda, nevhodná pro běžnou praxi
Trombelastografie	-analyzuje viskoelastické změny během tvorby trombu po stimulaci kyselinou arachidonovou či ADP- rychlá, ale nespecifická metoda, ovlivněna koagulačními faktory a přirozenými inhibitory, hladinou trombocytů

Data o prevalenci aspirinové rezistence nejsou koherentní, což je dáno absencí jasné definice a rozdílností metod jejího stanovení. Průměrná prevalence je udávána 24%, ale ve studiích se pohybuje v širokém rozmezí od 5-60%. Statisticky vyšší prevalence byla zjištěna při dávce do 100mg ASA (36%) ve srovnání se studii s vyšší dávkou- 300mg a více (19%). Rozdíly v prevalenci podle použité metody byly také značné- ve studii s měřením agregace po kyselině arachidonové (turbidimetricky) byla výsledná hodnota 6%, studie s analyzátoru poin of care udávají rezistenci 26%. Prevalence se rovněž mění u téhož pacienta v závislosti na dalších skutečnostech, např. u pacientů při AKS 22,5-83,3% u pacientů časně po CABG pak 20-74%. U pacientů po CMP je pak aspirinová rezistence popisována u 5-60%, u pacientů s ICHDK v 9-65% případů. (70-74)

### **1.6.2. Faktory ovlivňující účinnost ASA**

Zásadní je compliance pacientů, kdy je známo, že až 40% pacientů s kardiovaskulární příhodou neužívá aspirin (75,76). Tato noncompliance je současně často pacientem negována a je hlavní příčinou laboratorní a klinické rezistence. Ve studiích někdy vychází compliance výrazně vyšší, ale to je dáno velkou informovaností a zvýšenou kontrolou responderů. (77)

Aspirin je chemicky kyselina acetylsalicylová, která se vstřebává sliznicí žaludku a proximálního střeva. Maximální sérové koncentrace dosáhne za 30-40minut, pokud použijeme enterosolventní formu, pak maximální sérové koncentrace dosáhne za 3-4 hodiny. (78) Během absorpce je část aspirinu inaktivována slizniční esterázou. (79) Pokud pacienti užívají inhibitory protonové pumpy, pak se změnou pH žaludku snižuje absorpce aspirinu a rovněž aktivací slizničních esteráz zvýší inaktivace. Tento efekt by mohl hrát roli především u nízkých dávek aspirinu. (80, 81)

Jak již bylo zmíněno, další příčinou sníženého účinku ASA jsou NSAID. Ibuprofen, indometacin a další se váží reverzibilně na COX1 a tímto mechanismem kompetují o vazebné místo s aspirinem. Aspirin má velmi krátký biologický poločas, kdy je během cca 15 minut deacetylován.

Protože vazba NSAID je reverzibilní, část COX1 obnoví svou účinnost v době, kdy je již aspirin metabolicky neúčinný (82,83), tento efekt je v dobré korelaci se známým zvýšeným výskytem kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících NSAID. (84, 85-88) Vyšší hladina F2-isoprostanonu, který je produkován při lipidové peroxidaci z arachidonové kyseliny při oxidačním stresu je také spojena s nižší účinností. Hladina isoprostanonu je zvýšena u pacientů s diabetem mellitus, dyslipidemií, dále u kuřáku a pacientů s nestabilní AP. U kuřáku je také pozorována vyšší hladina močových metabolitů tromboxanu, což je dána jak vyšší destičkovou aktivací isoprostanem, ale také alterací tromboxanového metabolismu. (89,90)

Dalším faktorem, který ovlivňuje účinnost je léková forma aspirinu. Ve studii se zdravými dobrovolníky (N=50) byly srovnávány 2 lékové formy aspirinu, pomalu uvolňující forma, která má zajistit uvolňování aspirinu po 24 hodin a středně rychle uvolňující forma. Pomalu uvolňující forma dosahuje nižší maximální koncentrace aspirinu a tím šetří periferní endogenní produkci prostacyklinu endotelem. V portálním řečišti je kyselina acetylsalicylová rychle hydrolyzována (biologický poločas je cca 20 minut). U obou forem aspirinu byl pozorován efekt závislý na dávce, k dosažení stejného efektu (hodnoceno mírou inhibice tvorby TxB2) však bylo u forem se středně rychlým uvolňováním potřeba nižší dávky, než u forem s pomalu uvolňovaným aspirinem. K dosažení 50% suprese tvorby tromboxanu to bylo 29,6mg středně rychle uvolňovaného aspirinu oproti 49,9mg aspirinu u pomalu uvolňovaných forem. Pro maximální farmakodynamický efekt (potlačení 98,9% tvorby TxB2) to bylo 81mg aspirinu oproti 162,5mg aspirinu u pomalu uvolňujících lékových forem. (91)



Tab 6 Příčiny selhání antiagregačního účinku aspirinu

Příčina selhání	-příklady
Snížená biologická dostupnost	-neužívání medikace- noncompliance - nedostatečná dávka, snížená absorpce -formy s pomalým uvolňováním ASA -současné užívání NSA- brání vazbě ASA na vazebné místo COX 1
Alternativní cesty tromby tromboxanu	Tvorba tromboxanu cestami, které nejsou blokovány aspirinem- COX2 v monocytech, makrofázích a endotelu
Převaha ostatních cest stimulace trombocytů	-aktivace cestami neblokovanými ASA (stimulace erytrocyty, kolagenem, trombinem) -zvýšená citlivost destiček na kolagen, ADP -syntéza tromboxanu metabolismem neblokovaným ASA ( COX2 v makrofázích)
Zvýšená novotvorba trombocytů	-typicky u nemocných po aortokoronárním bypassu, nebo jako reakce na krevní ztráty
Genetický polymorfismus	-polymorfismy destičkových receptorů Ia/IIa, Ib/V/IX, IIb/IIIa -polymorfismy destičkových receptorů pro kolagen a von Willebrandův faktor -polymorfismy destičkových enzymů - polymorfismus COX1, COX2, tromboxan A2 syntaza - faktor XIII Val34leu- variabilní inhibice faktoru XIII nízkou dávkou aspirinu
Ztráta efektu aspirinu při dlouhodobém užívání	Tachyfylaxe- compliance?
Jiné	-zvýšený cholesterol- zvýšená destičková agregabilita, kouření, zvýšená tvorba při stresu
Ne-aterotrombotické příčiny ischemie	Embolie, arteritida, hypotenze, koagulopatie, cévní disekce

### 1.6.3. Prognostický význam aspirinové rezistence

Důvod, proč jsme stanovovali neúčinnost suprese 11dTxB2, je prokázán prognostický význam rezistence. Nedostatečná suprese je spojena s vyšším rizikem kardiovaskulárních příhod.

Jedna z prvních studií, která ukázala asociaci mezi laboratorním měřením aspirinové rezistence a rizikem vážné vaskulární příhody, byla studie se 181 pacienty po předchozí CMP, kteří byli léčeni velmi vysokou dávkou aspirinu (500mg 3 x denně). Byla u nich testována destičkové reaktivita a třetina z nich (N=60) byla hodnocena jako rezistentní na aspirin. Následně byli sledováni po dobu dvou let a 40% z rezistentních během této doby prodělalo vaskulární příhodu oproti 4% pacientů ze senzitivní větve. V této studii ale 20% osob ukončilo studii pro nežádoucí účinky vysoké dávky aspirinu a tyto pacienti nebyli zahrnuti ve výsledcích. (93)

V práci Patricie Gum a spol. bylo testováno 326 nemocných, z nich při užití optické agregometrie vykazovalo 17 (5,2%) rezistenci k 325mg ASA, metodou PFA-100 bylo v daném souboru 9,5% vyhodnoceno jako aspirin-rezistentní (zajímavé je, že ze 17 osob rezistentních dle agregometrie byli pouze 4 rezistentní dle PFA-100). Pro prospektivní sledování byli rozděleni do dvou skupin- aspirin rezistentní (5,2%) a aspirin senzitivní (94,8%) a sledováni po dobu 2-3 let. Riziko úmrtí, infarktu myokardu či CMP bylo ve skupině rezistentních signifikantně vyšší (24% vs. 10%), výsledky však mohou být ovlivněny malým počtem ve skupině rezistentních (17, z nichž 4 prodělali příhodu). Limitací této studie také bylo, že nebyla ověřena compliance a rezistence byla měřena jen jednou. (94)

Práce Eikelbooma a kolektivu srovnávala 488 osob, které prodělaly IM, CMP nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin a 488 osob s negativní anamnézou kardiovaskulární příhody, kdy všichni užívali aspirin. Rozdělili je do kvartilů podle hodnoty tromboxanu. Nemocní v nejvyšším kvartilu měli 3,5krát vyšší riziko kardiovaskulárních příhod oproti nemocným v nejnižším kvartilu. Tato práce prokázala variabilitu v koncentraci tromboxanů, ale také asociaci zvýšené koncentrace tromboxanu a kardiovaskulárních příhod. (95)

V podstudii studie HOPE byla měřena koncentrace 11- dehydrotromboxanu B2 u 976 pacientů, kteří užívali aspirin v dávce 75-325mg denně. Při srovnání pacientů v nejnižším kvartilu močového 11-dehydrotromboxanu B2 (pod 15 ug/mol) a pacientů v nejvyšším kvartilu (nad 33,8 ug/mol) a celkovém sledování 4,5 roku, byla patrná asociace mezi zvýšenou hodnotou 11- dehydrotromboxanu B2 a incidencí významných vaskulárních příhod (IM, CMP a kardiovaskulární smrt). ( 96 )

Dawson ve své práci z roku 2014, kde stanovoval různými metodami aspirinovou rezistenci u pacientů po CMP, rovněž našel vyšší výskyt rezistence u pacientů po CMP ve srovnání s pacienty, kteří kardiovaskulární příhody neprodělali. (97, 98)

### **1.7. Klasifikace ischemických cévních mozkových příhod - etiologie, stupeň postižení**

Etiologie ischemické cévní mozkové příhody ovlivňuje prognózu i léčbu. (99)  
V praxi klasifikace vychází z klinických znaků, z rizikových faktorů a z nálezů zobrazovacích metod (především CT a magnetické rezonance) a klasifikace je často intuitivní. Pro studie byla vypracována kategorizace podtypů ischemické cévní mozkové příhody vycházející z určení etiologie, kategorizace Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) (100). Tato klasifikace, která umožňuje uniformnější rozdělení a která přináší možnost mezistudiového srovnání výsledků, rozděluje ischemické cévní mozkové příhody do pěti podtypů. CMP při postižení velkých arterií, kardioembolizační CMP, lakunární CMP při postižení drobných cév, dále cévní mozková příhoda při jiné určené příčině (vaskulitida, hypotenze, hematologické onemocnění, koagulopatie) a pátou skupinou je CMP z neurčené příčiny.

**1.** Large-artery atherosclerosis, CMP z postižení velkých tepen. Tito pacienti mají aterosklerotickou okluzi nebo stenózu nad 50% hlavní mozkové arterie nebo hlavní kortikální arterie. Klinicky nacházíme dysfunkce kortikální či mozečkové. Při CT a NMR nacházíme infarkty větší jak 1,5cm v průměru v povodí postižené arterie.

**2.** Kardioembolizační. Tato kategorie zahrnuje pacienty s arteriální okluzí, která je zapříčiněna embolií ze srdce.

Kardiální rizika jsou rozdělena na vysoce a středně riziková, což je založeno na evidenci o jejich rizikovosti pro embolizace. Pro zařazení do kardioembolizační skupiny musí pacienti mít minimálně jeden rizikový faktor. Klinické a zobrazovací metody přinášejí podobný obraz jako při postižení velkých tepen. Diagnózu podporuje nález TIA či předchozích CMP v různých mozkových teritoriích. Pacient se středním kardiálním rizikovým faktorem a žádnou jinou příčinou CMP se klasifikuje jako možná kardioembolizační CMP.

**3.** Small-artery occlusion. Tato kategorie zahrnuje pacienty, kteří jsou v klasických schématech klasifikováni jako lakunární CMP. Klinicky mají jeden z tradičních lakunárních syndromů a nemají kortikální dysfunkci. Současná přítomnost diabetes mellitus a arteriální hypertenze podporuje diagnózu. Pacienti mohou mít normální CT/NMR, nebo kmenovou či subkortikální lézi menší než 1,5 cm v průměru. Pacienti by neměli mít kardiální rizikový faktor nebo evidenci o extrakraniální významné stenóze karotidy.

**4.** Akutní CMP jiné určené etiologie. Tato kategorie zahrnuje pacienty s vzácnějšími příčinami CMP, jako jsou hematologické příčiny včetně hyperkoagulačních stavů, vaskulitidy, tepenné disekce. Pacienti v této skupině mají klinické projevy CMP, současně nález akutní ischemie na CT a NMR bez ohledu na velikost a lokalizaci. Nemají postižení velkých cév a kardiální rizika pro embolizaci, ostatní testy prokáží abnormality, které vysvětlují příčinu CMP.

**5.** Akutní CMP neurčené etiologie. Tato kategorie zahrnuje pacienty, u kterých se příčina nezjistila. Zároveň tato kategorie zahrnuje pacienty s dvěma a více možnými příčinami ischemické mozkové příhody, kdy lékař nemůže určit jednoznačnou etiologii.

Rozložení příčin se mění s věkem. Počet mozkových příhod způsobených postižením velkých a malých tepen se zvyšuje s věkem, u mladých pacientů (15-49let) je naopak nejčastější kardioembolizační etiologie a arteriální disekce. Počet etiologicky neurčených mozkových příhod rovněž klesá s věkem. (101) Protidestičková terapie ovlivní především výskyt CMP z onemocnění velkých tepen (102).

Tab 7 TOAST klasifikace podtypů akutní ischemické CMP (100)

1	Onemocnění velkých tepen ( large-artry)
2	Kardioembolizační etiologie
3	Onemocnění drobných tepen (small-vessel), lakunární
4	CMP při jiné, určené příčině
5	CMP nejasné etiologie

Tab 8 TOAST klasifikace: subtypy cévní mozkové příhody a charakteristika (100)

Znak	Znak	Podtyp ischemické cévní mozkové příhody			
		Postižení velkých cév	Kardio-embolizační	Lakunární, onemocnění drobných cév	Další příčiny
klinický	Kortikální a cerebelární dysfunkce	+	+	0	+/0
	Lakunární syndrom	0	0	+	+/0
CT, NMR	Kortikální, cerebelární, kmenový či subkortikální infarkt >1.5cm	+	+	0	+/0
	Subkortikální či kmenový infarkt <1.5cm	0	0	+/0	+/0
Další vyšetření	Stenóza extra či intrakraniální arterie	+	0	0	0
	Srdeční zdroj embolie	0	+	0	0
	Jiné příčiny	0	0	0	+

Tab 9 TOAST klasifikace rizikových faktorů kardioembolizační CMP (100)

<b>Vysoké riziko</b>	<b>Střední riziko</b>
Mechanická chlopeň	Prolaps mitrální chlopně
Mitrální stenóza s fibrilací síní	Mitrální stenóza bez fibrilací síní
Fibrilace síní + další rizikový faktor	Fibrilace síní bez dalšího rizikového faktoru
Sick sinus syndrom	Turbulence v levé síni (spon.echokonstrast)
Recentní infarkt myokardu (< 4 týdny)	Aneurysma septa síní
Trombus v levé komoře	Foramen ovale patens
Dilatační kardiomyopatie	Flutter síní
Akineza části levé komory	Kalcifikace mitrálního anulu
Myxom síní	Náhrada biologickou chlopní
Infekční endokarditida	Endokarditida neinfekční etiologie
Přisedlý trombus v levé síni	Městnavé srdeční selhání
	Hypokineza části levé komory
	Infarkt myokardu (4 týdny-6 měsíců)

Klasifikací tíže postižení je rovněž velké množství, i zde je snaha o sjednocení hodnocení, což má význam pro srovnávání pacientů, ale také pro obecná doporučení. Např. trombolýza je doporučována pro pacienty s NIHSS rovno či větší než 4, aby se zabránilo její užití u malých CMP, kde rizika trombolýzy převažují následky CMP. V naší studii jsme rozdělení pacientů podle stupně postižení neprováděli.

### **NIHSS - National Institutes of Health Stroke Scale** (103)

Čím více bodů, tím těžší CMP (1-4 body je lehký iktus, 5–15-středně těžký, 16–42 těžký)

#### Hodnocení:

- 1a – úroveň vědomí: 0 = plně orientovaný, 1 = somnolence, 2 = sopor, 3 = kóma
- 1b – slovní odpovědi (věk pacienta a měsíc, pouze první a správná odpověď bez nápovědy): 0 = obě zcela správně, 1 = jedna správně, těžká dysartrie či jiná bariéra (OTI), 2 = obě špatně, afázie, kóma
- 1c – vyhovění výzvám (otevření a zavření očí, stisknutí a otevření neparetické ruky, lze předvést): 0 = oba úkoly správně, 1 = jeden úkol správně, 2 = žádný správně, kóma
- 2 – okulomotorika (pouze horizontální pohyb, u pacientů s bariérou test reflexních pohybů): 0 = bez patologie, 1 = izolovaná paréza oko-hybného nervu, deviace či paréza potlačitelná OC manévry, 2 = nepotlačitelná deviace či pohledová paréza
- 3 – zorné pole- vyšetřovat i simultánní pohyb prstů kvůli fenomenu extinkce, testujeme i u pacientů s poruchou vědomí: 0 = bez postižení, 1 = částečná hemianopsie, 2 = kompletní hemianopsie, 3 = oboustranná hemianopsie (slepota)

- 4 – faciální paréza (cenění zubů, zavření očí nebo elevace obočí): 0 = symetrický pohyb bez postižení, 1 = lehká paréza, např vyhlazení nasolabiální rýhy, 2 = úplná nebo částečná paréza dolní větve, centrální paréza, 3 = kompletní paréza mono-/bilaterální, kóma
- 5 – motorika horní končetiny – body pro každou končetinu (HKK do 90° vsedě nebo 45° vleže°, klesá do 10 sekund): 0 = bez kolísání, 1 = kolísání nebo pokles bez úplného pádu, 2 = určitý pohyb proti gravitaci, neudrží nad podložkou, 3 = pohyb po podložce, 4 = plegie, kóma, 9 = amputace, ankylóza a jiné příčiny nesouvisející s příhodou
- 6- motorika dolní končetiny- ( DKK do 30), klesá do 5- ti sekund
- 7 – ataxie končetin (prst-nos-prst na HKK, pata-koleno na DKK): 0 = nepřítomna nebo jen důsledek parézy, kóma, 1 = na jedné končetině, 2 = na více končetinách, 9 = amputace, ankylóza aj.
- 8 – senzitivita (zkouška ostřejším předmětem, u nespolupracujících algickým podnětem) 0 = bez poruchy čítí, 1 = hypestezie, hypalgezie, 2 = těžká porucha až anestezie, kóma
- 9 – řeč (testovací slova MÁMA, PÍSEK, TRÁVA, DĚKUJI, ELEKTŘINA, FOTBALOVÝ MÍČ, VÍTE JAK, DOLŮ NA ZEM, JSEM UŽ Z PRÁCE DOMA. Popis obrázku.) 0 = bez afázie, 1 = lehčí fatická porucha, lze porozumět, 2 = těžká fatická porucha, 3 = globální afázie, mutismus, kóma
- 10 – dysartrie (hodnocení výslovnosti) 0 = nepřítomnost, 1 = setřelá řeč, je rozumět, 2 = výrazně setřelá výslovnost, není rozumět, mutismus, kóma, 9 = OTI nebo jiná bariéra
- 11 – neglect (použit simultánní stimulace zraku a čítí) 0 = nepřítomen, 1 = neglektuje 1 kvalitu, anosognozie, 2 = neglektuje více než 1 kvalitu, kóma



Tab10 Klasifikace NIHSS (103)

<p><b>1a. Úroveň vědomí</b> zvolit takový testovací impuls, aby obešel případné překážky (trauma, jazyková bariéra, intubace).</p>	<p>0 - plně při vědomí, spolupracující 1 – somnolence 2 – sopor- opakovaná stimulace k pozornosti 3 – koma</p>
<p><b>1b. Slovní odpovědi</b> ptáme se na věk pacienta a měsíc počítá se první správná odpověď bez nápovědy</p>	<p>0 - obě odpovědi zcela správně 1 - jedna správně, těžká dysarthrie či jiná bariéra (OTI) 2 - obě špatně, afázie ev. kóma</p>
<p><b>1c. Vyhovění výzvám</b> požádáme o otevření a zavření očí a stisknutí a otevření neparetické ruky, lze pacientovi ukázat.</p>	<p>0 - oba úkoly správně 1 - jeden úkol správně 2 - žádný správně ev. kóma</p>
<p><b>2. Okulomotorika</b> testuje se pouze horizontální pohyb, pacient s bariérou (slepota, obvaz, trauma) je testován reflexními pohyby (ne kalorické testování). I u pacienta v komatu.</p>	<p>0 - bez patologie 1 - izol. paresa okohybného nervu, deviace či pohledová paresa potlačitelná OC manévry 2 - nepotlačitelná deviace či pohledová paresa</p>
<p><b>3. Zorné pole</b> vyšetřovat i simultánní pohyb prstů kvůli fenoménu extinkce. Testujeme i u poruchy vědomí pomocí mrkacího reflexu.</p> <p><b>4. Faciální paresa</b> Cenění zubů, zavření očí, elevace obočí.</p>	<p>0 - bez postižení 1 - částečná hemianopsie, fenomén extinkce 2 - kompletní hemianopsie 3 – oboustranná hemianopsie (slepota, včetně kortikální slepoty)</p> <p>0 - symetrický pohyb, bez postižení 1 - lehká paresa (např. asymetrie NL rýhy) 2 – úplná nebo částečná paréza dolní větve (centrální paréza) 3 – kompletní (perif.) paréza uni- či bilaterální, koma</p>

<p><b>5. a 6. Motorika</b>  HKK do 90 st v sedě resp. 45 st. vleže  DKK do 30 st., kolísání na HKK je tehdy,  pokud klesá dříve než za 10 sekund a na  DKK dříve než za 5 sekund.  Testují se všechny končetiny,  9 se uděluje při jiném  postižení končetiny – vysvětlit.</p> <p><b>7. Ataxie končetin</b>  testování prst-nos-prst na horních končetinách  pata-koleno na dolních končetinách  Nehodnotí se u pac., který nerozumí.  U slepých: nos-natažená HK.  V kómatu, při plegii atd. se hodnotí 0.</p>	<p>0 - bez kolísání  1 – kolísání nebo pokles, bez úplného  pádu na podložku  2 - určitý pohyb proti gravitaci, neudrží  nad podložkou  3 - pohyb po podložce  4 - plegie, bez pohybu, koma (pro  všechny konč.)  9 - amputace, ankylóza aj.příčiny  patolog.nálezu nesouvisející s příhodou</p> <p>0 - nepřítomna, nebo jen důsledek paresy.  1 - na jedné končetině  2 - přítomna na více končetinách  9 - amputace, ankylóza aj.</p>	<p>PHK  LHK  PDK  LDK</p>
<p><b>8. Senzitivita</b>  zkouší se ostřejším předmětem, u nespolupracujících  algickým podnětem (úniková reakce, grimasa). Koma  hodnotíme 2.</p> <p><b>9. Řeč</b>  testovací slova: MÁMA, PÍSEK, TRÁVA  DĚKUJI, ELEKTRINA,FOTBALOVÝ MÍČ  Víte jak,Dolů na zem,Jsem už z práce doma.  Popis obrázku.</p>	<p>0 - bez poruchy čítí  1 – lehká a střední porucha citlivosti  (hypestezie,hypalgezie)  2 – těžká porucha citlivosti až anestezie uni, či  bilat.</p> <p>0 - bez afázie  1 - lehčí fatická porucha, lze porozumět  2 - těžká fatická porucha  3 - globální afázie, mutismus, kóma</p>	
<p><b>10. Dysartrie</b>  Při fatické poruše hodnotíme výslovnost.</p> <p><b>11. Neglect</b>  Použijeme simultánní stimulaci zraku a sense. Hodnotí  se pouze, pokud přítomen.</p>	<p>0 – nepřítomna  1 - setřelá řeč, je mu rozumět  2 - výrazně setřelá výslovnost, není rozumět,  mutismus, kóma  9 - intubace, jiná bariéra</p> <p>0 - nepřítomen  1 - neglektuje 1 kvalitu, anosognoze  1 - neglektuje více jak 1 kvalitu, kóma</p>	

## 2. Cíle práce a hypotézy

### Cíl práce

Cílem práce bylo zjistit:

1. Jak častá je nedostatečná suprese tvorby tromboxanu B2 u pacientů po iCMP léčených aspirinem v dávce 100mg denně při ověření 100% compliance aspirinu.
2. Zjistit, zda nedostatečná suprese tvorby tromboxanu je vyšší u vybraných skupin pacientů- kuřáci, diabetici, pacienti s dyslipidemií.
3. Zjistit, zda zvýšením dávky aspirinu ze 100mg na 300mg denně, což je stále dávka nízká, dojde u pacientů s nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu k supresi účinné.
4. Jaký je výskyt ovlivnitelných rizikových faktorů v našem souboru pacientů.

### Hypotézy

1. Aspirin je schopen snížit riziko recidivy CMP o pětinu, je tu tedy 80% příhod, kterým nezabrání. Část je způsobena neaterosklerotickými příčinami CMP- hypotenze, embolie (104,105), část příliš rozsáhlých aterosklerotickým postižením, kterému ani účinná terapie nezabrání, část ale bude způsobena nedostatečným efektem aspirinu. Chtěli jsme zjistit, jak častý je výskyt nedostatečné suprese tvorby tromboxanu u pacientů v sekundární prevenci iCMP, za předpokladu, že se pokusíme vyselektovat populaci, u které eliminujeme známé faktory způsobující přechodné zvýšení TxB2 v séru.
2. Studie s nízkými dávkami aspirinu 75mg a 100mg denně ukazují, že pro globální populaci v sekundární prevenci mají stejné výsledky jako studie s dávkami vyššími. Chtěli jsme zjistit, zda zvýšení dávky v selektované populaci může zlepšit účinnost aspirinu.

3. Vedle vysokých nákladů na farmakoterapii a její další vývoj je nutné ovlivňovat ostatní ovlivnitelné rizikové faktory kardiovaskulárních příhod. Zajímalo nás, jak vysoká prevalence je některých z nich- neléčená či nedostatečně léčená arteriální hypertenze, výskyt obezity a trvajícího kouření.
4. Předpokládali jsme, že pacienti budou dobře intervenováni, neboť se jedná o pacienty v sekundární prevenci po CMP s pravidelnou lékařskou péčí.

### **3. Metodika**

#### **3.1. Schéma studie**

U pacientů po iCMP, kteří byli v minulosti hospitalizováni na neurologii či interně naší nemocnice, bylo s odstupem minimálně půl roku od CMP provedeno kontrolní vyšetření. Byla odebrána podrobná anamnéza, následně byli pacienti objektivně vyšetřeni. Na základě zařazovacích a vylučovacích kritérií jsme do studie zařadili 106 pacientů. Sledované údaje jsme zaznamenali do dotazníku, provedli EKG a sonografií karotid. V den vyšetření byly současně provedeny odběry krevních vzorků pro laboratorní vyšetření sledovaných parametrů.

#### **3.2. Zařazovací kritéria**

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří v sekundární prevenci ischemické cévní mozkové příhody užívali 100mg kyseliny acetylsalicylové denně, a to minimálně po dobu ½ roku před zařazením do studie. Zařazení pacienti prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu minimálně ½ roku před zařazením do studie, neboť po akutní příhodě přetrvávají vyšší hodnoty tromboxanů v séru až několik měsíců. Podmínkou byl dále EKG verifikovaný sinusový rytmus.

#### **3.3. Vylučovací kritéria**

Do studie nebyli zařazeni pacienti s kardiovaskulární příhodou, k níž došlo před méně než půl rokem, pacienti po CABG, s implantovaným pacemakerem, fibrilací síní, která je nejčastější příčinou embolizačních příhod. Nebyli zařazeni pacienti s jaterní cirhózou, maligním onemocněním, trombembolickou chorobou, chronickým zánětlivým onemocněním nebo akutní infekcí. Rovněž nebyli zařazeni nemocní s kombinovanou antiagregační nebo antiagregační a antikoagulační terapií, pacienti s patologickými hodnotami leukocytů, trombocytů, erytrocytů a plasmatickým kreatininem mimo referenční rozmezí a s elevací CRP. Dále byli vyřazeni pacienti, kteří užívali v posledních 14 dnech nesteroidní antiflogistika nebo inhibitory protonové pumpy.

### **3.4. Sledované ukazatele**

#### **Klinické parametry**

U každého zařazeného pacienta jsme zaznamenali datum a typ prodělané cévní mozkové příhody. Provedli jsme anamnézu, zvláště podrobnou pro přítomnost dalších kardiovaskulárních chorob: ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, aneurysma aorty, dále přítomnost rizikových faktorů kardiovaskulárních chorob: arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, kouření a pozitivní rodinná anamnéza kardiovaskulárních chorob. Zjišťovali jsme chronickou a příležitostnou medikaci se zaměřením na užívání NSAID a inhibitorů protonové pumpy.

Dále byly běžným způsobem změřeny základní antropometrické parametry. Zaznamenali jsme tělesnou hmotnost, výšku, srdeční frekvenci, aktuální systolický a diastolický krevní tlak, standartní metodou vypočetli body mass index.

Hodnotu krevního tlaku jsme měřili dle standardu České kardiologické společnosti. Měření bylo na obou pažích, s volně podloženým předloktím ve výši srdce po 10-ti minutovém sezení. Použit byl kalibrovaný rtuťový tlakoměr s přiměřeně širokou a dlouhou manžetou (při obvodu paže do 33cm manžeta šíře 12cm, u paže s obvodem 33–41cm manžeta šíře 15cm a u paže nad 41cm manžeta šíře 18cm). Krevní tlak jsme měřili s přesností na 2mmHg. Diastolický krevní tlak jsme odečítali při vymizení ozev (V. fáze Korotkovových fenoménů). Měření jsme prováděli 3x a použili průměr z druhého a třetího měření.

Prevalence kouření byla vyhodnocena na základě anamnestických dat od pacientů, specifitější měření, např. měření obsahu oxidu uhelnatého ve vydechovaném vzduchu, nebylo použito. Kuřácký status byl definován jak vykouření minimálně 1 cigarety denně.

## **Laboratorní parametry**

Z laboratorních parametrů jsme stanovovali leukocyty, erytrocyty, hemoglobin, trombocyty, glykémii, cholesterol celkový, HDL a LDL cholesterol, triglyceridy, ureu, kreatinin, bílkovinu a albumin, C-reaktivní protein (CRP), AST, ALT, ALP, GMT, bilirubin, kyselinu močovou, 11-dehydrotromboxan B2 a kyselinu salicylovou

### **3.5. Odběr krevních vzorků**

Vzorky byly odebírány ze žilní krve do doporučených zkumavek podle typu vyšetření po celonočním lačnění. Vzorky byly odebírány za 2 hodiny po požití 100mg aspirinu, který užil po edukaci zpravidla po příchodu do ordinace, zároveň užití bylo ověřeno změřením hladiny kyseliny salicylové.

### **3.6. Použité laboratorní metody**

Rutinní laboratorní parametry jako glykemie, cholesterol, urea, kreatinin a kyselina močová, ALT, AST byly stanoveny metodou absorpční spektrofotometrie, HDL-C (High density lipoprotein cholesterol) byl stanoven v kitech po precipitaci sérových lipoproteinů v přítomnosti fosforečnanu sodného a chloridu hořečnatého. C-reaktivní protein byl stanoven metodou imuno-turbidimetrickou (firmy Roche).

### **Vyšetření sérových koncentrací tromboxanu B2**

Vzorky byly odebírány za 2 hodiny po požití 100mg aspirinu do zkumavek (Vacutainer) obsahující inertní gel a aktivátor srážení. Po odběru byl vzorek inkubován při teplotě 37°C po dobu 1 hodiny a následně byl centrifugován. Po odlití séra jsme provedli vyšetření hladiny 11-dehydrotromboxanu B2, které bylo provedeno metodou EIA za použití kitu Cayman Chemicals (Tallin, Estonsko) a Neogen (Lexington, KY, USA). Tento tromboxan má delší poločas a je stabilnější formou než tromboxan B2. Při měření jsme postupovali podle doporučení uvedených výrobcí kitů.

### 3.7. Ověření compliance

Pro zajištění účinnosti jakékoliv terapie je nezbytná compliance pacienta. S ohledem na nežádoucí účinky aspirinu, vyšší věk pacientů po cévní mozkové příhodě, ztrátu soběstačnosti, polypragmázii je compliance k užívání aspirinu po CMP snížena, přitom je pro účinnost naprosto zásadní. (106, 107) V některých studiích nedosahuje compliance k antitrombotické terapii po 1 roce po CMP ani 70%. (108) V naší studii byli pacienti edukováni o užití aspirinu po příchodu k vyšetření, následné stanovení hladiny 11-dTxB2 bylo cca za 2 hodiny po jeho požití. V případě, že pacient již aspirin užil před příchodem k vyšetření, byl proveden odběr za 2 hodiny po jím uváděném čase požití, nicméně compliance byla ve všech případech ověřena hladinou kyseliny salicylové v plazmě a stupněm suprese 11-dTxB2, kdy suprese vyšší jak 60% je v současné době rovněž považována za potvrzení užívání aspirinu. Hodnota pod 200pg/ml představuje minimálně 95% supresi tvorby TxB2, za 60% supresi tedy považujeme hladinu tromboxanu pod 480pg/ml.

#### Vyšetření kyseliny salicylové

Koncentrace kyseliny salicylové jsme stanovili kapalinovým chromatografem (HPLC) s fluorescenčním detektorem. Chromatografickou separaci jsme provedli analytickou kolonou LiChrospher 60 RP-select 125x4 mm 5  $\mu$ m, Merck. Do 1 ml vzorku plazmy bylo přidáno 2 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> pufru (roztok byl připraven přidáním 1 ml 85 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> do 500 ml MiliQ-vody). Takto upravený vzorek jsme extrahovali pomocí SPE kolonky OASISHLB od firmy Waters. Zředění bylo provedeno 1 ml metanolu. Takto připravený vzorek byl měřen. Výsledky se počítaly z kalibrační křivky (provedli jsme 5 bodovou kalibraci, kde  $y = 1,4807 x^2 + 13,089 x$ ). Směrodatná odchylka se pohybovala od 0,1 do 2,2 %. Doba analýzy trvala 4,5 minut. Retenční čas pro kyselinu salicylovou byl 3,7 minut. (6,109)



### **3.8. Statistické metody**

Ke zpracování jsme použili několik statistických metod. Použili jsme parametrické a neparametrické testy, pokud rozdělení hodnot neodpovídá Gaussově křivce rozložení hodnot (např. pro CRP). Použili jsme t-test, k porovnání průměrů dvou skupin pro data, která mají Gaussovo rozložení, pro ostatní data byl použit dvouvýběrový Wilcoxonův test. Kontingenční tabulky jsme pak použili ke zjištění závislosti mezi dvěma kvantitativními veličinami. Dále byl použit chi-kvadrát test ke zhodnocení významnosti rozdílů relativních četností mezi skupinami. Všechny testy byly dvoustranné a byla zvolena 5% hladina významnosti. Pro analýzu dat byl použit statistický software SYSTAT 10.

## 4. Charakteristika souboru

Celkem jsme do studie zařadili 106 pacientů. V tabulkách 11-17 jsou přehledně uvedeny základní charakteristiky souboru. Věkem prezentuje soubor především geriatrické pacienty, kdy průměrný věk byl 66,5 let, obě pohlaví byla podobně zastoupena. V tabulkách jsou uvedeny přítomné rizikové faktory kardiovaskulárních chorob, biometrické ukazatele. Rovněž je uvedena charakteristika pacientů podle typu prodělané cévní mozkové příhody a stupně aterosklerózy extrakraniálního průběhu karotid. Je patrna vysoká prevalence arteriální hypertenze 75,5% a dyslipidemie cca 70% ve sledovaném souboru, naopak současný výskyt dalších kardiovaskulárních chorob není vysoký. V našem souboru byl výskyt současné ICHS 13%. Zastoupení typů CMP odpovídá globální populaci pacientů po iCMP, kdy v našem souboru bylo 29% pacientů po lakunárním CMP (populačně je udáváno kolem 25%). (44)

Tab 11 Charakteristika souboru, klinické ukazatele

<b>Klinické ukazatele</b>	<b>Stanovené hodnoty, SD</b>
Věk / roky	66,5±9,3
Muži n (%)	51 (48,1%)
Ženy n (%)	55 (51,9%)
BMI kg/m <sup>2</sup>	27,7±4,9
Srdeční frekvence N/min	72,6±7,9
Systolický krevní tlak mm Hg	137,6±18,1
Diastolický krevní tlak mm Hg	78,6±9,3

Tab 12 Charakteristika souboru podle přítomných kardiovaskulárních rizikových faktorů a kardiovaskulárních chorob

<b>Rizikový faktor</b>	<b>Stanovené hodnoty N (%)</b>
Arteriální hypertenze	80 (75,5)
Diabetes mellitus	29 (27,4)
Dyslipidemie	74 (69,8)
Status kuřáctví	25 (23,6)
Status kuřáctví v minulosti	38 (35,8)
Pozitivní rodinná anamnéza kardiovaskulárních chorob	55 (51,9)
Současný výskyt ICHS	14 (13,2)
Současný výskyt KV chorob vyjma CMP a ICHS	9 (8,5)

Tab 13 Charakteristika souboru podle typu, lokalizace, cévní mozkové příhody

<b>Typ cévní mozkové příhody</b>	<b>Počet N (%)</b>
V karotickém povodí, vyjma lakunární	60 (56,6)
Lakunární	31 (29,2)
Ve vertebrobasilárním povodí	15 (14,2)

Tab 14 Charakteristika souboru podle stupně AS změn na extrakraniálním průběhu karotid v době diagnózy CMP

<b>UZ nález na karotidách</b>	<b>Počet pacientů N (%)</b>
Normální nález	17 (16)
AS změny do 49%	79 (74,5)
Stenóza 50-69 %	3 (2,8)
Stenóza 70-99%	3 (2,8)
Uzávěr ACI	4 (3,8)

Tab 15 Charakteristika souboru podle léčby akutní CMP

<b>Typ terapie</b>	<b>Počet pacientů N (%)</b>
Konzervativní terapie	100 (94,3)
Trombolýza	4 (3,8)
Karotická endarterektomie	2 (1,9)

Tab 16 Charakteristika souboru podle stupně AS změn na extrakraniálním průběhu karotid v době vyšetření

<b>UZ nález na karotidách</b>	<b>Počet pacientů N (%)</b>
Normální nález	16 (15,1)
Okrajové změny	79 (74,5)
Okrajové změny po CEA	2 (1,9)
Stenóza 50-69 %	3 (2,8)
Stenóza 70-99%	2 (1,9)
Uzávěr ACI	4 (3,8)

Tab 17 Charakteristika souboru z pohledu sledovaných rutinních laboratorních parametrů celý soubor N=106

<b>Laboratorní parametry</b>	<b>Hodnota, SD</b>
Leukocyty 109/l	7,5 ±1,8
Erytrocyty 1012/l	4,5 ±0,5
Hemoglobin g/l	141,6 ±17
Trombocyty109/l	228,8 ±61,5
Kreatinin μmol/l	77,9 ±15,6
Urea mmol/l	5,8 ±1,7
Glukóza mmol/l	6,3 ±2,2
Kyselina močová μmol/l	345,6 ±94,3
Cholesterol mmol/l	5,0 ±0,9
LDL cholesterol mmol/l	2,9 ±0,8
HDL cholesterol mmol/l	1,4 ±0,4
Triglyceridy mmol/l	1,6 ±0,7
AST μkat/l	0,5 ±0,2
ALT μkat/l	0,5 ±0,3
GMT μkat/l	0,8 ±1,0
Bilirubin μmol/l	10 ±4,7
CRP mg/l	3,42 ±3,3
Bílkovina g/l	69,8 ±5,7
Albumin g/l	42,5 ±6,3

## 5. Výsledky

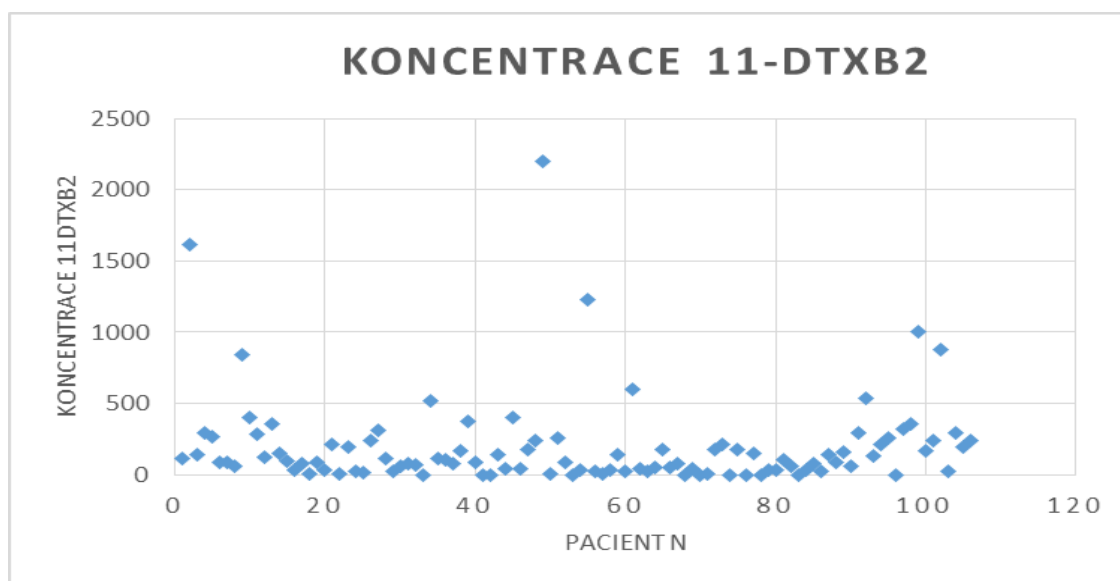
### 5.1. Výskyt nedostatečné suprese 11-dTxB<sub>2</sub> u pacientů po iCMP léčených 100mg aspirinu

Ze 106 vyšetřených pacientů mělo účinnou supresi tvorby tromboxanu 76 (71,7%) nemocných. Průměrná koncentrace 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub> ve skupině nemocných s účinnou supesí byla 69,9±59,6 pg/ml. Neúčinnou supresi tvorby 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub> jsme detekovali u 30 (28,3%) nemocných. Tato skupina měla průměrnou koncentraci 11-dehydrotromboxanu B<sub>2</sub> 508 ± 445 pg/ml (Tab 18).

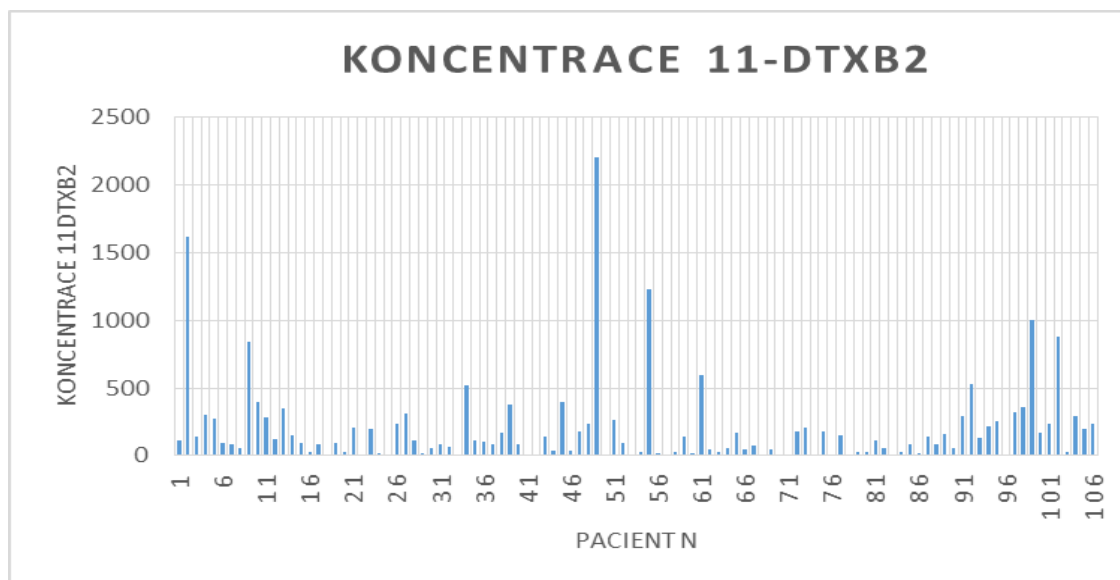
Tab 18 Průměrná měřená koncentrace sérového 11-dTxB<sub>2</sub>

pacienti	s dostatečnou supesí tvorby 11-dTxB <sub>2</sub>		s nedostatečnou supesí tvorby 11-dTxB <sub>2</sub>	
	Počet N (%)	Koncentrace 11-dTxB <sub>2</sub> pg/ml	Počet N (%)	Koncentrace 11-dTxB <sub>2</sub> pg/ml
Celkem N =106	76	68,9	30	508
Muži N = 51	37 (72,5)	59,3	14 (27,5)	544
Ženy N =55	39 (70,9)	77,7	16 (29,1)	476

Graf 1 Sérová koncentrace 11- dehydrotromboxanu (pg/ml)



Graf 2 Sérová koncentrace 11- dehydrotromboxanu (pg/ml)





## 5.2. Porovnání souborů pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2

Dále jsme porovnali skupiny pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2 jak z pohledu klinických, tak laboratorních parametrů. Nalezli jsme statisticky významný rozdíl pro BMI, celkový a LDL cholesterol, dále pro zvýšenou koncentraci kyseliny močové. Patrný byl vyšší výskyt nedostatečné suprese 11-dTxB2 u diabetiků, i když nebyl statisticky významný.

Tab 19 Srovnání pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2 z pohledu klinických parametrů

Sledovaný parametr	s dostatečnou supresí 11-dTxB2, N=76	s nedostatečnou supresí 11-dTxB2, N=30	Významnost, p hodnota
Věk (roky)	66	67,5	0,47
Muži N (%)	37 (72,5%)	14 (27,5%)	Ns
Ženy N (%)	39 (70,9%)	16 (29,1%)	Ns
BMI kg/m <sup>2</sup>	27	29,4	<b>0,0198</b>
Systolický TK mmHg	136,3	140,8	0,1830
Diastolický TK mmHg	78,4	79	0,7616
Arteriální hypertenze N (%)	57 (75%)	23 (76,7%)	0,8574
Diabetes mellitus N (%)	21 (27,6%)	11 (36,7%)	0,3614
Dyslipidemie N (%)	52 (68,4%)	22 (73,3%)	0,6187
Kuřáctví N (%)	17 (22,4%)	8 (26,7%)	0,6387
Kuřáctví v minulosti N (%)	29 (38,2%)	9 (30%)	0,4301
Rodinná anamnéza KV chorob N (%)	42 (55,3%)	13 (43,3%)	0,2681
Současný výskyt ICHS N (%)	12 (15,8%)	2 (6,7%)	0,2114
Současný výskyt KV choroby vyjma CMP a ICHS N (%)	6 (7,9%)	3 (10%)	0,7261

Tab 20 Srovnání laboratorních parametrů u pacientů s účinnou a neúčinnou supresí 11-dTxB2

Laboratorní parametry	s dostatečnou supresí 11-dTxB2	s nedostatečnou supresí 11-dTxB2	Významnost, p hodnota
Leukocyty 109/l	7,48	7,46	0,9336
Erytrocyty 1012/l	4,5	4,7	0,0783
Hemoglobin g/l	141,2	142,6	0,7110
Trombocyty 109/l	226,5	234,7	0,4789
Kreatinin $\mu\text{mol/l}$	77,8	77,9	0,9781
Urea mmol/l	5,8	5,7	0,7967
Glukóza mmol/l	6,3	6,4	0,6674
Kyselina močová $\mu\text{mol/l}$	335,2	375,2	<b>0,0306</b>
Cholesterol mmol/l	4,9	5,3	<b>0,0312</b>
LDL cholesterol mmol/l	2,8	3,2	<b>0,0324</b>
HDL cholesterol mmol/l	1,4	1,3	0,1392
Triglyceridy mmol/l	1,5	1,7	0,1292
AST $\mu\text{kat/l}$	0,48	0,45	0,4590
ALT $\mu\text{kat/l}$	0,46	0,42	0,3472
GMT $\mu\text{kat/l}$	0,77	0,79	0,2265
Bilirubin $\mu\text{mol/l}$	10,1	9,7	0,5266
CRP mg/l	3,2	3,8	0,3486
Bílkovina g/l	69,3	71	0,1961
Albumin g/l	42,6	42,0	0,6427

## Statistická analýza BMI

### **Oneway Analysis of BMI By nad200**

#### **Means and Std Deviations**

<b>Level</b>	<b>Number</b>	<b>Mean</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Std</b>	<b>Err</b>	<b>Lower 95%</b>	<b>Upper 95%</b>
				<b>Mean</b>			
nad200	30	29,4277	4,69886	0,85789	27,673	31,182	
pod200	76	26,9772	4,81945	0,55283	25,876	28,079	

#### **t Test** pod200-nad200

Assuming unequal variances

Difference	-2,4504	t Ratio	-2,401
Std Err Dif	1,0206	DF	54,45491
Upper CL Dif	-0,4047	Prob >  t	<b>0,0198</b>
Lower CL Dif	-4,4962	Prob > t	0,9901
Confidence	0,95	Prob < t	0,0099

## Statistická analýza koncentrace kyseliny močové

### **Oneway Analysis of ac. uric By nad200**

#### **Means and Std Deviations**

<b>Level</b>	<b>Number</b>	<b>Mean</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Std</b>	<b>Err</b>	<b>Lower 95%</b>	<b>Upper 95%</b>
				<b>Mean</b>			
nad200	30	375,200	77,6279	14,173	346,21	404,19	
pod200	76	335,197	98,2825	11,274	312,74	357,66	

#### **t Test** pod200-nad200

Assuming unequal variances

Difference	-40,003	t Ratio	-2,20888
Std Err Dif	18,110	DF	66,94563
Upper CL Dif	-3,855	Prob >  t	<b>0,0306</b>
Lower CL Dif	-76,151	Prob > t	0,9847
Confidence	0,95	Prob < t	0,0153

## Statistická analýza zjištěných hodnot cholesterolu

### **Oneway Analysis of chol By nad200**

#### **Means and Std Deviations**

<b>Level</b>	<b>Number</b>	<b>Mean</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Std</b>	<b>Err Lower 95%</b>	<b>Upper 95%</b>
				<b>Mean</b>		
nad200	30	5,32333	1,00574	0,18362	4,9478	5,6989
pod200	76	4,85921	0,87089	0,09990	4,6602	5,0582

#### **t Test pod200-nad200**

Assuming unequal variances

Difference	-0,46412	t Ratio	-2,22029
Std Err Dif	0,20904	DF	47,11162
Upper CL Dif	-0,04362	Prob >  t	<b>0,0312</b>
Lower CL Dif	-0,88462	Prob > t	0,9844
Confidence	0,95	Prob < t	0,0156

## Statistická analýza zjištěných hodnot LDL cholesterolu

### **Oneway Analysis of LDL By nad200**

#### **Means and Std Deviations**

<b>Level</b>	<b>Number</b>	<b>Mean</b>	<b>Std Dev</b>	<b>Std</b>	<b>Err Lower 95%</b>	<b>Upper 95%</b>
				<b>Mean</b>		
nad200	30	3,17933	0,865758	0,15807	2,8561	3,5026
pod200	76	2,77816	0,790579	0,09069	2,5975	2,9588

#### **t Test pod200-nad200**

Assuming unequal variances

Difference	-0,40118	t Ratio	-2,20146
Std Err Dif	0,18223	DF	49,17316
Upper CL Dif	-0,03500	Prob >  t	<b>0,0324</b>
Lower CL Dif	-0,76735	Prob > t	0,9838
Confidence	0,95	Prob < t	0,0162

### 5.2.1. Efekt zvýšené dávky aspirinu ze 100mg na 300mg denně na supresi 11-dTxB2

U části pacientů s nedostatečnou supesí tvorby 11-dTxB2 při terapii 100mg aspirinu jsme zvýšili dávku aspirinu na 300mg denně a následně provedli opět stanovení koncentrace 11-dTxB2 v séru. Celkem jsme takto vyšetřili 9 pacientů, kdy u 4 jsme zvýšením dávky dosáhli adekvátní suprese tvorby 11-dTxB2, což odpovídá 44%, u 5-ti z nich (56%) k dostatečné supresi po zvýšení dávky nedošlo.

Tab 21 Koncentrace 11-dTxB2 při terapii 100mg a 300mg aspirinu

<b>Pacient (číslo)</b>	<b>Hodnota 11-dTxB2 při 100mg aspirinu (pg/ml)</b>	<b>Hodnota 11-dTxB2 při 300mg aspirinu (pg/ml)</b>
1	239	139
2	240	621
3	289	229
4	203	23
5	877	209
6	1000	967
7	400	153
8	310	240
9	520	110

### 5.3. Prevalence dalších ovlivnitelných rizikových faktorů u pacientů po iCMP

K zjištění prevalence obezity jsme použili výpočet BMI (body mass index), který byl spočítán vydělením hmotnosti daného člověka druhou mocninou jeho výšky. Váha dosazena v kilogramech a výška v metrech. V našem souboru pacientů mělo 48% osob nadváhu a téměř 25% pacientů bylo obézních (Tab 22). Při prevalenci arteriální hypertenze 75,5% ve vyšetřovaném souboru, jsme zjistili, že 29 (27,4%) pacientů mělo při vyšetření vyšší hodnotu krevního tlaku než 140/90mmHg. Status kuřáctví, který byl vyhodnocen na základě anamnestických dat, byl zjištěn u 25 (23,6%) pacientů.

Tab 22 Hodnoty BMI (body mass index) v souboru 106 pacientů

<b>Hodnota BMI</b>	<b>Počet N (%)</b>
< 20	4 (3,8)
20-24,9	25 (23,6)
25-29,9	51 (48,1)
30-34,9	17 (16,0)
35-39,9	6 (5,7)
>40	3 (2,8)

#### 5.4. Compliance užívání aspirinu

Stav, kdy suprese tvorby 11-dTxB2 je vyšší jak 60%, je v současné době rovněž považován za jeden ze způsobů potvrzení užití aspirinu. Hodnota pod 200pg/ml představuje minimálně 95% supresi tvorby TxB2, za 60% supresi tedy považujeme koncentraci tromboxanu pod 480pg/ml. Vyšší hodnotu než 480pg/ml mělo v našem souboru 9 pacientů, všichni tito pacienti měli ověřenou compliance změřením koncentrace kyseliny salicylové. Ta se v prvních 4 hodinách po požití pohybuje v hodnotách kolem 2,5mg/l. Kyselina salicylová se vyskytuje v krvi i u lidí, kteří aspirin neužívají, neboť je obsažena v zelenině a kosmetických výrobcích, ale u nich je koncentrace stonásobně nižší, kolem 0,03mg/l. (109) U jednoho pacienta byla zjištěna hodnota 0,44mg/l, i tato hodnota je 10- ti násobně vyšší než u non-compliance. Může se jednat o rychlého metabolizátora, kterých je popisováno v literatuře okolo 1%, maximálně pak 3%.

Tab 23 Compliance užití aspirinu, koncentrace kyseliny salicylové u pacientů s menší jak 60% supresí tvorby 11-dTxB2

<b>Pacient s koncentrací 11-dTxB2 pod 60% supresí N=9</b>	<b>Koncentrace 11-dTxB2 pg/ml</b>	<b>Koncentrace kyseliny salicylové mg/l</b>
1	1619	3,561
2	840	1,933
3	520	1,933
4	2200	0,4419
5	1023	1,104
6	598	1,519
7	533	1,38
8	1000	2,76
9	877	12,4

## 6. Diskuze

### 6.1. Výskyt nedostatečné suprese tvorby 11-dTxB2

V našem souboru pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě jsme prokázali, že více jak čtvrtina pacientů léčených 100mg aspirinu má nedostatečnou supresi sérové koncentrace 11-dTXB2, navzdory snaze o eliminaci známých faktorů, které účinnost aspirinu dočasně snižují, nebo vedou k přechodnému zvýšení hladiny tromboxanu. Takto vysoký výskyt neúčinné terapie aspirinem byl navzdory 100% compliance aspirinu, která je hlavním důvodem jeho neúčinnosti.

V našem souboru byli pacienti minimálně půl roku po prodělané CMP, abychom eliminovali vyšší koncentrace tromboxanu B2, které jsou pozorovány několik měsíců po proběhlé CMP. (98,110,111) Ze stejného důvodu jsme vyřadili pacienty po akutní koronární příhodě a pacienty s aortokoronárním bypassem. Vyšší koncentrace tromboxanu jsou také pozorovány u pacientů s implantovaným kardiostimulátorem, což bylo další vyřazovací kritérium. Z laboratorních parametrů jsme jako další vyřazovací kritérium použili zvýšené hodnoty leukocytů a CRP, abychom snížili vliv přechodné zvýšené tvorby tromboxanu alternativními cestami syntézy, především monocyty a makrofágy při zánětlivých onemocněních. Přes tyto vylučující kriteria nelze vyloučit všechny faktory, které přechodně koncentraci tromboxanu ovlivňují. Část pacientů mohla mít kardioembolizační příčinu CMP, všichni pacienti neměli vyloučené foramen ovale patens jako zdroj paradoxních embolií, nebyl vyloučen intrakardiální trombus, či paroxysmální asymptomatická fibrilace síní, při které může docházet k tvorbě mikrotrombů a zvýšení koncentrace tromboxanu. Nelze vyloučit recentní asymptomatickou koronární příhodu, kdy podstatná část pacientů byli diabetici, u kterých je vyšší incidence němých ischemií. Nelze vyloučit ani recidivu iCMP v posledním půl roce v našem souboru, neboť je známo, že jen 30- 50% pacientů rozpozná příznaky iktu. (112,113)



## Stanovení tromboxanu

Dolní hranice normy pro koncentraci 11-dTxB2 v séru je v naší laboratoři 200pg/ml, nižší koncentrace jsou již suprimované, odpovídají více jak 95% supresi tvorby tromboxanu.

Výsledky vyšetření 11-dTxB2 jednotlivých laboratoří se mohou lišit podle použitých modifikací (zahřívání vzorku po odběru, použitých antiagregancií, teplotě zpracování či skladovacích podmínkách). Použití natrium citrátu, inkubace vzorků 1 hodinu při teplotě 37°C a zamražení na -20°C až -80°C dává optimální hranice pro stanovení sérové koncentrace 11-dTxB2. (114) V některých pracích je použita dolní hranice vyšší, nebo jiné metody stanovení. Cattaneo, který v roce 2013 zveřejnil aktuální zhodnocení metod stanovení, jednoznačně preferuje přímé vyšetření hladiny tromboxanu v séru u pacientů léčených aspirinem. (115) Podobná doporučení mají i práce jiných autorů. (116)

Za potencionální limitace při stanovení 11-dTxB2 v naší studii považujeme několik dalších faktorů. Za prvé šlo o jednorázové a neopakované vyšetření, které nemusí dostatečně přesně odrážet inhibici trombocytů v delším časovém úseku. Faktory, které ovlivnily účinnost terapie, mohou být pouze dočasné, abychom zvýšili specifickost vyšetření, mělo by stanovení nedostatečného efektu ASA vycházet z více měření koncentrace tromboxanů.

Dalším limitujícím faktorem je polypragmazie. V našem souboru se jednalo především o starší pacienty s průměrným věkem 66,5 let. Je známo, že ambulantní geriatričtí pacienti užívají 4-6 léků, u hospitalizovaných je to dokonce 5-8 léků. (117) Vyjímkou u nás není ani dvojnásobně vyšší počet užívaných léků. K polypragmazii přispívá lepší diagnostika chorob, vyšší výskyt chronických a degenerativních chorob ve stáří, rozšiřující se spektrum léků pro jednotlivá onemocnění a v neposlední řadě i systém doporučených postupů. Tyto postupy jsou tvořeny zpravidla úzkou skupinou specialistů a nejsou u nich zohledněna přidružená onemocnění a individuální stav pacienta, přesto se jejich závěry zobecňují na celou populaci, podobně jaku tomu bývá u klinických studií.

Polypragmazio je také způsobena tím, že pacient je současně léčen několika specialisty, kdy chybí ucelený pohled na pacienta s racionalizací terapie. Polypragmazio dále potencuje nekontrolovatelný prodej volně dostupných léků, přípravků na bylinné bázi a množství potravinových doplňků stravy. Všechny tyto léky a doplňky mohou ovlivnit interakcemi dosažené výsledky.

V naší skupině z užívaných léků, které mohly ovlivnit výsledky, se jedná především o statiny a SSRI, které snižují hladiny tromboxanu (118), rovněž nelze vyloučit užívání NSAID, i když na to byli pacienti cíleně dotazováni. Jejich trzení však nebylo nijak laboratorně ověřeno, přitom je známo, že NSAID snižují účinnost ASA. V našem souboru starších pacientů s kloubními a vertebrogeními problémy lze občasné užití volně prodejných NSAID očekávat. (83-5, 89)

Ve studiích léky ze skupiny SSRI koncentraci tromboxanu snižují. V naší skupině užívalo SSRI (citalopram a seropram) 13 pacientů, kdy 8 (61,5%) z nich mělo účinnou supresi tvorby tromboxanu a 5 (38,5%) pacientů účinnou supresi nemělo. V tomto malém vzorku pacientů jsme tedy efekt SSRI na snížení koncentrace TxB2 nepozorovali. Dalšími léky, které mohly ovlivnit výsledky, jsou sartany a statiny, které užívala podstatná část našich pacientů.

Přes uvedené limitace je výsledek prevalence nedostatečné suprese tvorby tromboxanu v naší skupině v souladu s běžně udávanou hodnotou, která podle různých studií pohybuje mezi 5-60% a průměrně je udávána 24%. (53,70-3). Vysoké procento neúčinné léčby je dobře vysvětlitelné vysokým zastoupením kuřáků, pacientů s cukrovkou a dyslipidemií.

## **6.2. Asociace nedostatečné suprese tvorby 11-dTxB2 u diabetiků, pacientů s metabolickým syndromem a s vyšší koncentrací cholesterolu, LDLcholesterolu a kyseliny močové**

Statisticky významná asociace vyšší koncentrace 11-dTxB2 u metabolického syndromu a vyšší hodnoty cholesterolu je v souladu s jinými studii (74,99,120-121). Podobné výsledky v asociaci s cholesterolem a obezitou jako v naší studii, přináší recentní korejská studie, do které bylo zahrnuto 1.045 diabetiků, kteří byli hospitalizováni a užívali 100mg aspirinu po dobu minimálně dvou týdnů. Aspirinová rezistence byla hodnocena pomocí VerifyNow a byla detekována u 102 (9,8%) subjektů. Byla asociována s celkovým cholesterolem ( $p=0,013$ ), LDL-cholesterolem ( $p=0,028$ ) a non-HDL cholesterolem ( $p=0,008$ ). Při použití regresní analýzy byla nalezena asociace non-HDL cholesterolu u obezních diabetiků ( $p=0,017$ ). (122)

### **Diabetes mellitus**

U diabetiků byl v našem souboru patrný vyšší výskyt nedostatečné suprese tvorby TxB2, kdy u nediabetiků byla nedostatečná suprese v 27,6% případů, zatímco u diabetiků v 36,7% případů. Tento rozdíl ale v našem souboru nebyl statisticky významný, po statistickém zhodnocení by byl statisticky významný při stejném procentuálním zastoupení, ale až při vyšším počtu vyšetřených ( $N=837$ ). Vyšší výskyt nedostatečné suprese u diabetiků je v dobré korelaci se známými daty.

Diabetici mají ve srovnání s nediabetickou populací vyšší výskyt kardiovaskulárních příhod a zároveň horší prognózu. Ve finské studii s pacienty po infarktu myokardu byl při sedmiletém sledování výskyt IM u nediabetiků 3,5%, pokud již IM prodělali, pak riziko recidivy bylo 19 %, u diabetiků s anamnézou IM byl výskyt dalšího IM při sedmiletém sledování 45 %, pokud diabetici IM v anamnéze neměli, pak výskyt nového IM byl 20 %, tedy jako nediabetiků po infarktu. (123) Diabetici mají rovněž vyšší riziko CMP a to ischemické, nikoliv hemoragické. Toto riziko je u diabetiků téměř 3krát vyšší než u nediabetiků a CMP je u nich provázena vyšší úmrtností a těžším stupněm postižení než u nediabetiků (124).

Riziko vzniku CMP se zvyšuje dlouhodobou špatnou kompenzací diabetu, kdy ve studii UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) zvýšení glykovaného hemoglobinu o 1 % korelovalo se zvýšením incidence CMP o 37%. (125) Příčin vyššího výskytu kardiovaskulárních příhod u diabetiků je několik. Zásadní je zmínit zvýšenou trombocytární reaktivitu, prokoagulační a prozánětlivý stav a endoteliální dysfunkci.

Zvýšená trombocytární reaktivita je multifaktoriální, zde uvádím jen krátký přehled některých příčin

- trombocyty nesou na svém povrchu inzulínové receptory. Inzulín snižuje agregaci trombocytů inhibicí interakce trombocytu s kolagenem cévní stěny, dále snižuje odpověď destiček na proagregačně působící podněty a zvyšuje hladinu intracelulárního cGMP, čímž snižuje agregaci. Tento příznivý účinek inzulínu chybí u jedinců s inzulínovou rezistencí. (126,127),
- chronická hyperglykémie je příčinou neenzymatické glykace proteinů v membráně trombocytů s následným snížením fluidity membrány a zvýšením adhezivitu destiček
- chronická hyperglykémie je příčinou neenzymatické glykace proteinů v nitru trombocytů, glykace COX1 vede k snížené citlivosti na aspirin a zvýšené produkci tromboxanu A2. (128)
- zvýšená exprese trombocytárních adhezivních molekul a receptorů zvyšuje adhezivitu a agregabilitu destiček
- snížená senzitivita trombocytů k prostacyklinu (PGI<sub>2</sub>) a NO, což jsou antitromboticky působící molekuly
- zvýšená aktivita trombocytární ADP P2Y<sub>12</sub> signální cesty
- trombocyty u DM mají zvýšenou hladinu intracelulárního kalcia, která působí zvýšenou agregabilitu a adhezivitu
- zvýšený obrat destiček u diabetiků, kdy trombocyty častěji odpovídají na podprahové stimuly. To vede k jejich vyčerpání a současně rychlejší tvorbě trombocytů, které jsou hyperreaktivní a nebyly vystaveny vlivu aspirinu. (129)

Vedle trombocytární hyperreaktivity je u diabetiků i koagulační nerovnováha, která je na jedné straně důsledkem zvýšené hladiny prokoagulačních faktorů a na straně druhé důsledkem snížené koncentrace antikoagulačních faktorů a současně snížené fibrinolytické aktivity, kdy je prokázáno, že špatná kompenzace DM koreluje se zvýšenou hladinou inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1). (130)

Odhad aspirinové rezistence u diabetiků se popisuje v širokém rozmezí od 18-50%. Příkladem je studie Moghadama, který zahrnul 172 pacientů s DM II typu, kteří užívali aspirin. Aspirinovou rezistenci hodnotil pomocí PFA 100, 21,5% pacientů bylo hodnoceno jako nonrespondéři, 16,9% jako semirespondéři a jen 61,6 % bylo respondérů. (131)

Vyšší výskyt snížené účinnosti aspirinu u diabetiků je způsoben více příčinami. Za jeden faktor snížené účinnosti aspirinu se považuje zvýšená aktivita enzymů, které aspirin odbourávají v plazmě, např. zvýšená aktivita butyrylcholinesterázy, čímž je snížena biologická dostupnost aspirinu. (132) Dalším mechanismem je snížená citlivost COX1 vůči aspirinu daná jeho neenzymatickou glykací (128) a dalším faktorem je výše zmíněná, akcelerovaná trombocytární obměna.

Data ohledně snížení kardiovaskulárních příhod u diabetiků zvýšením dávky aspirinu nebo rozdělením do dvou dávek se literárně liší. Ve velké metaanalýze 21 studií (N=17.522) bylo užití aspirinu u diabetiků spojeno s jasnou redukcí kardiovaskulárních příhod, ale velká rozdílnost studií ve sledovaných cílových příhodách, velká heterogenita koncepce studií, neumožnila jednoznačný závěr stran nejlepší dávky a dávkování aspirinu u diabetiků. (133-5)

### **Kyselina močová**

Při zhodnocení dat jsme našli v našem souboru signifikantně významnou asociaci mezi nedostatečnou supresí 11-dTxB2 a zvýšenou koncentrací kyseliny močové. Literární data nejsou v této problematice jednoznačná.

Kyselina močová je konečným produktem metabolismu purinů, její koncentrace je ovlivněna řadou jak endogenních tak exogenních faktorů. Naprostá většina pacientů má hyperurikemii primární, na které se podílí zvýšený příjem purinů v potravě a snížené vylučování kyseliny močové ledvinami. Ledviny jsou hlavní exkreční orgán, proto integrita ledvin je pro udržení hladiny kyseliny močové zásadní. V proximálním tubulu jsou specifické transportéry, jejichž mutace jsou spojeny se specifickými polymorfismy, které mohou způsobit hyperurikemii. Z exogenních faktorů se uplatňuje životní styl a dietní návyky. Podle epidemiologických studií je hlavním exogenním zdrojem purinů konzumace masa a mořských plodů. Důležitý je příjem alkoholu, kdy příjem >15g/den zvyšuje relativní riziko hyperurikemie oproti abstinentům o 93%. Svoji roli má i farmakologická léčba především u kardiovaskulárních onemocnění, kdy klíčková diuretika a thiazidy zvyšují hladinu kyseliny močové svým působením v renálních tubulech.

Kyselina močová není jen odpadním produktem, ale má také pozitivní účinky. Nejdůležitější je antioxidační účinek a to především na hydroxylové radikály. To je podle některých autorů důvod, proč během lidské evoluce byl vytvořen systém močové reabsorbce urátu. Kyselina močová v nižších koncentracích přispívá také k prevenci oxidační inaktivace endoteliálních enzymů a snižuje lipidovou peroxidaci v mozkových buňkách. Koncentrace kyseliny močové nad 4.5 mg/dl u žen a 5.5 mg/dl u mužů se považuje za optimální hodnotu, ale vzestup nad 7mg/dl je již považován za hyperurikemii, která při omezené rozpustnosti kyseliny močové vede k formování krystalových depozit, které spouštějí zánětlivou reakci. (136). Při vyšší koncentraci kyseliny močové zároveň klesá produkce oxidu dusnatého, je patrná endoteliální dysfunkce, zvyšuje se produkce prozánětlivých mediátorů, cestou mitogenem-aktivované proteinkinázy a zvýšenou expresí angiotenzinu se stimuluje proliferace buněk hladkého svalu.

Ve světle této patofyziologické cesty prozánětlivého stavu se jeví pochopitelnější asociace s chorobami jako je arteriální hypertenze, metabolický syndrom, diabetes mellitus a další kardiovaskulární choroby.

Předmětem diskuzí v poslední době byla otázka, zda kyselina močová hraje samostatnou roli ve vývoje CV chorob a tím pádem bude samostatným terapeutickým cílem. Ve Framinghamské studii byla hyperurikemie spojena s rizikem kardiovaskulárních chorob, nicméně role kyseliny močové jako nezávislého rizikového faktoru tu vyšla nejistě. Celkem bylo ve studii 6.763 pacientů, kdy během 117.376 sledovacích dnů (mezi lety 1971-1976) se událo 617 koronárních příhod, 429 úmrtí z kardiovaskulárních příhod a 1.460 úmrtí ze všech příčin. U mužů po adjustaci na věk zvýšená hodnota kyseliny močové nebyla asociována s vyšším výskytem sledovaných příhod, na rozdíl od žen, u kterých po adjustaci na věk byla vyšší hladina kyseliny močové asociována s koronárními příhodami ( $p=0,002$ ), úmrtím z kardiovaskulárních příčin ( $p=0,009$ ) a úmrtím ze všech příčin ( $p=0,03$ ). Po adjustaci ostatních známých rizikových faktorů nebyla však tato asociace jasně patrná.(137) V recentnějších pracích je asociace patrnější. V Kleberově analýze, ve které bylo zahrnuto 3.315 pacientů ze dvou studií, byla koncentrace kyseliny močové asociována s koronárními příhodami, úmrtím z kardiovaskulárních příhod a náhlým úmrtím z kardiálních příčin a to i po započítání známých rizikových faktorů. (138) Podobné výsledky přinesla studie z Číny z roku 2015, která začlenila 786 mladých pacientů (pod 45 let) s postižením koronárních tepen. (139)

V další analýze Framinghamské kohorty s 4.140 pacienty, byla prokázána asociace mezi koncentrací kyseliny močové a tuhostí cévní stěny. V této skupině také pacienti v nejvyšším kvartilu kyseliny močové měli vyšší prevalenci hypertenze, zvýšené glykemie nalačno, hladiny inzulínu a vyššího BMI. (140) V literatuře jsou rovněž studie, které hodnotily asociaci koncentrace kyseliny močové a CMP. Jedna z menších studií rozdělila starší muže do tří skupin podle hodnoty kyseliny močové. Po zohlednění ostatních rizikových faktorů byla kyselina močová nezávislým rizikovým faktorem pro počet lakunárních CMP. (141) V metaanalýze 16 prospektivních studií s dobou sledování od 2-23 let zahrnující data od 238.449 subjektů, je udáván malý, ale statisticky signifikantní vzestup rizika ischemické mozkové příhody a mortality u pacientů s vyšší koncentrací kyseliny močové. Data jsou ale protichůdná, kdy v některých zahrnutých studiích vychází asociace s koncentrací kyseliny močové v kratším období, v jiných pro delší období tota asociace prokázána není.

Jedna menší studie, která byla koncipována na průkaz efektu vysoké dávky allopurinolu u pacientů se stabilní AP, prokázala zvýšenou toleranci zátěže do objevení bolesti u pacientů s vysokou dávkou allopurinolu, efekt byl vysvětlován redukcí oxidačního stresu.(142-146). Předběžná data naznačují, že redukce zvýšené koncentrace kyseliny močové by u subjektů mohla být prevencí postižení alespoň některých orgánů. (148) Metaanalýza 18 studií prokázala, že vzestup koncentrace kyseliny močové o 1mg/dl, zvýší riziko hypertenze o 13%, kdy tato vazba je silnější u mladších lidí, zároveň bylo patrné, že léčba allopurinolem snižuje výskyt hypertenze a renálního postižení. (149)

Souhrně lze říci, že nejprve byl dobře demonstrován vztah mezi kyselinou močovou a hypertenzí, později byla dokumentovaná asociace mezi hyperurikemií a CV chorobami jako CMP, IM, srdeční selhání. Zda hraje nezávislou roli a zda může být prediktorem klinických příhod je stále předmětem debat. Protichůdná data a úzký vztah s ostatními kardiovaskulárními rizikovými faktory zatím nedovolují uvádět kyselinu močovou mezi klasickými rizikovými faktory kardiovaskulárních chorob. K tomu budou ještě potřeba rozsáhlejší studie (148).

Námi prokázaná statisticky významná asociace mezi koncentrací kyseliny močové a nedostatečnou supresí 11-dTxB2 je dalším pomocným argumentem do diskuze o léčbě asymptomatické hyperurikemie. Na rozdíl od USA a Evropy se v některých státech, např v Japonsku a Číně, léčí i asymptomatická hyperurikemie, v případě přítomnosti dalších CV rizikových faktorů nebo CV chorob již od hladiny 476 $\mu$ mol/l. (150) Dalším podpůrným argumentem byly v poslední době zveřejněné práce, které prokazují, že léčbou asymptomatické hyperurikemie byl snížen výskyt vaskulárních příhod až o 30%. (151)

### **6.3. Řešení snížené účinnosti aspirinu**

Otázkou je, jak postupovat při objevení příhody při zavedené terapii ASA, nebo průkazu nedostatečné suprese TxB2. Existuje několik možností, jak účinnost zvýšit. Nejvíce logickou cestou je objasnit primární příčinu selhání terapie a tuto příčinu odstranit- zlepšit compliance, vysadit NSAID, PPI, zanechat kouření atd.



Další možností je výměna za jiný protidestičkový lék, zvýšení dávky ASA, rozdělení dávky ASA do dvou denních dávek, nebo duální antiagregační terapie.

V naší podskupině 9 pacientů s nedostatečnou supresí tromboxanu při dávce 100mg jsme po navýšení dávky na 300mg dosáhli účinné suprese u 4 (44%) pacientů. Hlavním omezením je malý soubor, ale je v shodě s výsledky podobných studií.

Sven Hong uveřejnil v roce 2006 malou práci, kde hodnotil aspirinovou rezistenci po 14- denním podávání 100mg ASA metodou PFA-100. V jeho souboru 9 pacientů (18%) mělo closure time kratší jak 158s (definovaná hodnota pro aspirinovou rezistenci). Těmto pacientům podával po dobu 14 dnů ASA v dávce 300mg a následně změřená PFA-100 prokázala, že u 4 z 9 pacientů se hodnota dostala nad 158s, tedy byli aspirin sentimentivní, 2 z nich na maximální hodnotu (nad 300s). Následně těchto 9 pacientů užívalo duální antiagregační terapii aspirin 100mg a clopidogrel 75mg, kdy po 14 dnech terapie dosáhlo zvýšení hodnoty PFA 6 z 9- ti pacientů a všichni nad 300s. V jiné práci, kde sledovali 291 pacientů rok po iCMP při dávce 300mg aspirinu denně byla popisována neúčinnost aspirinu cca 11 %. (152)

Překonání laboratorní aspirinové rezistence zvýšením dávky či duální antiagregační léčbou se zvýší výskyt nežádoucích účinků, zároveň je nutné vzít v potaz, že laboratorně zjištěná rezistence může být pouze přechodným nálezem. Překonání aspirinové rezistence zvýšením dávky bylo v řadě klinických studií prokázáno, ale také je prokázáno, že s rostoucí dávkou ASA se zvyšuje riziko nežádoucích gastrointestinálních a hemoragických účinků a zároveň nesmíme zapomínat na velké studie a metaanalýzy, kde nízká dávka aspirinu měla stejný efekt jako dávka vysoká (7,153-4). Prospěšnost kombinované antiagregační léčby, především aspirinu s clopidogrelem, byla prokázána v řadě studií pro pacienti s AKS- studie CURE, PCI-CREDO, či se symptomatickou stenózou karotid CARESS, ale nikoliv pro pacienty po CMP, studie MATCH, CHARISMA, Zhangova metaanalýza z roku 2015 (155,156), kde při porovnání aspirinu či clopidogrelu v monoterapii oproti kombinační terapii v souhrnu byl při duální terapii pozorován sice mírný pokles rekurence cévní mozkové příhody a velkých vaskulárních příhod, ale zároveň byl pozorován zvýšený výskyt intrakraniálních hemoragií a významných krvácení.

Při analýze dat byla kombinovaná léčba prospěšná v časném období, kdy byla spojena s nižším výskytem vaskulárních příhod a nižším výskytem opakované ischemické cévní mozkové příhody bez zvýšení hemoragií. Naopak při terapii trávající déle jak rok duální protidestičková terapie nepřinesla redukcí opakování ischemické cévní mozkové příhody a naopak byla spojena s vyšším výskytem hemoragické mozkové příhody a s vyšším výskytem významného krvácení. (57) Podobné výsledky přinesla meta-analýza 9 studií, která zahrnula 45.136 pacientů. (157)

#### **6.4. Výskyt ostatních rizikových faktorů**

Překvapivě byl vysoký výskyt nedostatečně léčené arteriální hypertenze v našem souboru, kdy téměř čtvrtina pacientů neměla cílovou hodnotu krevního tlaku. Hlavní limitací zde představuje měření pouze při jedné návštěvě, pro pacienty v novém prostředí- nový lékař v neznámé ambulanci (fenomén bílého pláště). Lze předpokládat, že skutečná hodnota bude nižší.

Prevalence kouření byla vyhodnocena pouze na základě anamnestických dat, specifitější měření, např. měření obsahu oxidu uhelnatého ve vydechovaném vzduchu Smokelyzerem nebylo použito, a proto lze předpokládat, že prevalence bude ještě vyšší.

Nedostatečná suprese tvorby tromboxanu je spojena s vyšším výskytem kardiovaskulárních příhod, v současné době se na nedostatečně suprimovanou hladinu tromboxanu pohlíží jako na samostatný rizikový faktor. V naší studii jsme neprováděli standardizované sledování, ale při kontrolním vyšetření byla u celkem 15 pacientů zaznamenána recidiva ischemické cévní mozkové příhody. Z tohoto počtu 5 pacientů nemělo účinnou supresi tvorby tromboxanu oproti 10 pacientům se supresí účinnou. Vyjádřeno v procentech, výskyt recidivy iCMP ve skupině s neúčinnou supresí byl 16,6%, ve skupině s účinnou supresí pak 11,8%. Jedná se o malý vzorek pacientů, bez dokonalé standardizace (např. různé období od vyšetření tromboxanu do kontroly, některá kontrola klinická, jiná jen telefonní), ale přesto naznačuje trend vyššího výskytu recidivy cévní mozkové příhody u pacientů s nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu.

## 7. Závěr

Vyšetřili jsme poměrně velký klinický soubor pacientů (N=106) po ischemické cévní mozkové příhodě, v kterém jsme zajistili 100% compliance aspirinu. Compliance aspirinu, která je nejčastější příčinou jeho neúčinnosti, byla ověřena dvěma laboratorními metodami. Pomocí přísných eliminačních kritérií jsme v podstatné míře eliminovali embolizační příčiny ischemických CMP a zároveň jsme se snažili o maximální redukci faktorů, které účinnost aspirinu dočasně snižují, nebo vedou k přechodnému zvýšení koncentrace tromboxanu. Tím jsme se snažili zvýšit specificku vyšetření, aby nedostatečná suprese tvorby tromboxanu byla v maximální možné míře obrazem neúčinnosti léčby aspirinem.

I přes takto přísná eliminační kritéria a 100% compliance aspirinu, jsme v našem souboru zjistili vysoké procento neúčinné terapie, kdy u 28,3% pacientů byla zjištěna nedostatečná suprese tvorby 11-dTxB2. Vysoké procento neúčinné terapie je ale dobře zdůvodnitelné vysokým zastoupením kuřáků (23,6%), pacientů s cukrovkou (27%) a dyslipidemií (69,8%).

V našem souboru pacientů byla prokázána statisticky významná asociace mezi nedostatečnou supresí tvorby tromboxanu a obezitou, vyšší koncentrací kyseliny močové, celkového a LDL cholesterolu. Zjištěná statisticky významná asociace hyperurikemie a zvýšených hodnot 11-dTxB2 může být dalším podpurným faktorem v současnosti probíhající diskuzi o léčbě asymptomatické hyperurikemie (v Číně a v Japonsku se na rozdíl od USA a Evropy při přítomnosti dalších CV rizikových faktorů hyperurikemie léčí již od koncentrace 476 $\mu$ mol/l). Je potřebné, aby tato diskuse vyústila v provedení prospektivní klinické studie.

Způsobů, jak řešit nedostatečnou účinnost aspirinu je několik:

- Ověřit compliance.
- Rozdělit denní dávku na 2, nebo zvýšit dávku. Dávkováním 2xdenně se sníží vliv jednorázově zapomenuté dávky, rovněž se sníží vliv dočasných faktorů, např. reverzibilní inhibice COX1 NSAID. Po zvýšení dávky aspirinu v naší studii na 300mg denně dosáhlo účinné suprese tvorby tromboxanu 44% původně nedostatečně suprimovaných. Vyšší dávka aspirinu je ale spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků.
- Pečlivě analyzovat polymedikaci, s cílem eliminace léků, které snižují účinnost aspirinu.
- Změnit antiagregační lék nebo použít duální terapii. Duální protideštičková léčba ale není vhodná pro neselektovanou skupinu pacientů po iCMP, neboť nepřináší další redukci ischemických příhod oproti monoterapii a naopak zvyšuje výskyt hemoragických komplikací.
- Ověřit účinnost terapie stanovením koncentrace tromboxanu nebo metodou VerifyNow. Doposud však na monitorování účinnosti protideštičkové terapie není jednotný názor, neboť chybí jasný důkaz o vztahu mezi výsledky laboratorních metod a trombotických komplikací. Jen málo prací popisuje snížení výskytu velkých KV příhod na základě výsledků monitorování destičkových funkcí, dostupné jsou zatím jen menší práce. V současnosti se laboratorní testování uplatňuje v kardiologii po implantaci stentu za použití metody VerifyNow (158)

V našem souboru pacientů bylo vysoké zastoupení známých a dobře léčitelných rizikových faktorů aterosklerózy (arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabetes, kuřáctví). Pro skutečně účinnou prevenci recidivy cévní mozkové příhody je vedle účinné farmakoterapie nutné intervenovat všechny známé ovlivnitelné rizikové faktory. V této oblasti jsme našli značné rezervy, neboť v našem souboru bylo nadále 23,6% kuřáků, 27,4% pacientů nemělo krevní tlak v cílovém rozmezí a nadváhu mělo 48,1% pacientů a 24,5% pacientů bylo obezních.

## Seznam použitých zkratek

11-dTxB2.....	11-dehydrotromboxan B2
ADP.....	adenosindifosfát
AKS.....	akutní koronární syndrom
ASA.....	kyselina acetylsalicylová
BMI.....	body mass index
cAMP.....	cyklický adenosinmonofosfát
CMP.....	cévní mozková příhoda
COX- 1.....	cyklooxygenáza-1
COX- 2.....	cyklooxygenáza-2
CRP.....	C reaktivní protein
CT.....	výpočetní tomografie
CV.....	kardiovaskulární
DM.....	diabetes mellitus
DTK.....	diastolický krevní tlak
HPLC.....	vysoce účinný kapalinový chromatograf
iCMP.....	ischemická cévní mozková příhoda
ICHDK.....	ischemická choroba dolních končetin
ICHS.....	ischemická choroba srdeční
IM.....	infarkt myokardu
NMR.....	magnetická rezonance
NSAID.....	nesteroidní antirevmatika
OR.....	odds ratio
PPI.....	inhibitory protonové pumpy
PFA.....	Platelet Function Analyser
SD.....	směrodatná odchylka
SSRI.....	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
STK.....	systolický krevní tlak
TIA.....	tranzitorní ischemická ataka
TK.....	krevní tlak
TxA2.....	Tromboxan A2
TxB2.....	Tromboxan B2

**Citace:**

1. Kalvach P et al. Mozkové ischemie a hemoragie: 3. přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-2765-3
2. Roth G, Stanford N, Majerus P. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. Proc Natl acad Sci USA. 1975; 72:3073-76
3. Roth G, Majerus P. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets, I: acetylation of a particulate fraction protein. J Clin Invest. 1975; 56:624-32
4. Catella F, Healy D, Lawson J, FitzGerald G. 11- Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation. Proc Natl Acad Sci. 1986; 83:5861-5
5. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase – independent actions of cyclooxygenase inhibitors. FASEB J. 2001; 15: 2057-2072
6. Pirker R, Huck C, Bonn G. Simultaneous determination of gentisic, salicylic and salicylic acid in human plasma using solid-phase extraction, liquid chromatography and electrospray ionisation mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004; 809:257-64
7. SALT, Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group, Lancet. 1991; 338:1345-9
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. BMJ. 2002; 324:71-86

9. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997; 349:1641-9
10. Halkes P, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:1665-73
11. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A, European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke, *J Neurol Sci*. 1996;143:1-13.
12. Diener H, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton W, Palesch Y, Martin RH, Albers G, Bath P, Bornstein N, Chan B, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan G, Estol C, Gorelick P, G V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon B; PreventionRegimen for EffectivelyAvoidingSecondStrokes (PRoFESS) study group. *Lancet Neurol*. 2008; 7:875-84.
13. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *The Lancet* 1996; 348:1329–1339
14. Motovska Z, Widimsky P, Kucera Z. Clopidogrel. *Remedia*. 2006; 3:541–545
15. Katzan I, Antiplatelet Agents in Secondary Stroke Prevention, Cleveland Clinic, <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/antiplatelet-agents/#cesec8>

16. Skvortsova V, Shamalov N. The results of the MATCH study evidence for advantages of Clopidogrel monotherapy as secondary prophylaxis in cerebrovascular pathology. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2004; 11:7-12.
17. Hass W, Easton J, Adams H et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1989; 321:501-507
18. Kohriyama T et al. Safety evaluation of substituting clopidogrel for ticlopidine in Japanese patients with ischemic stroke-Hiroshima ticlopidine, clopidogrel safe exchange trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:1485-90
19. Adams H, Jr., Effron M, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan ES, Hacke W: Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III, Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*. 2008; 39:87-99
20. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et al : CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369:11–19
21. Uchiyama S. Results of Cilostazol Stroke Prevention Study II ( CSPS II) a randomized controlled trial for the comparison of cilostazol and aspirin in stroke patients. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010; 50:832-4
22. Uchiyama S, Shinohara Y, Katayama Y, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C. Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37:296-303



23. Ishiguro M, Hara H. Protective effects of cilostazol against transient focal cerebral ischemia and hemorrhagic transformation. *Yakugaku Zasshi*. 2011; 131:513-21
24. Jeng J, Sun Y, Lee J, Lin R, Chen C, Po H, Lin H, Liu C, Sun M, Sun M, Chern C, Lien L, Chiu H, Hu H, Chiou H, Chen S, Ma H, Hsu C. SPAD Study Investigators, The efficacy and safety of cilostazol in ischemic stroke patients with peripheral arterial disease (SPAD): protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Int J Stroke*. 2015; 10:123-7
25. Uchiyama S, Sakai N, Toi S, Ezura M, Okada Y, Takagi M, Nagai Y, Matsubara Y, Minematsu K, Suzuki N, Tanahashi N, Taki W, Nagata I, Matsumoto M. CATHARSIS Study Group, Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015; 5:1-13
26. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E. TAPIRSS investigators, Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: a randomized stroke study. *Neurology*. 2004; 62:1073-80.
27. Shinohara Y. Sarpogrelate-Aspirin Comparative Clinical Study for Efficacy and Safety in Secondary Prevention of Cerebral Infarction (S-ACCESS): A randomized, double-blind, aspirin-controlled trial. *Stroke*. 2008; 39:1827-33
28. Bousser M. Terutroban versus aspirin in patients with cerebral ischaemic events (PERFORM): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2011; 377:2013-22
29. Teng R, Oliver S, Hayes M, Butler K. Absorption, distribution, metabolism and excretion of ticagrelor in healthy subjects. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38:1514-21

30. Gurbel P, Bliden K, Butler K, Tantry U, Gesheff T, Wei C, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009; 120:2577-85
31. Hochholtzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005; 111:2560-4
32. Zhu B, Effron MB, Kulkarni MP, Li YG, Jakubowski JA, Miller DL, et al. The onset of inhibition of platelet aggregation with prasugrel compared with clopidogrel loading doses using gatekeeping analysis of integrated clinical pharmacology data. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57:317-24
33. Spinar J, Vítovec. Ticagrelor a studie Plato. *Kardiol Rev Int Med*. 2011; 13:254-57
34. James S, Storey R. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2012; 125: 2914-21
35. Wallentin L, Becker R, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361:1045–1057.
36. Marc P. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2015; 372:1791-1800
37. Vrijens B. Projected inhibition of platelet aggregation with ticagrelor twice daily vs. clopidogrel once daily based on patient adherence data (the TWICE project). *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 77:746–755

38. Pieske B. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure Studies ( SOCRATES). *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1026-38
39. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373:723–731.
40. Serebruany V. Prasugrel in the poststroke cohort of the TRITON Trial : the clear and present danger. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 26:93-94
41. Indraratna P, Cao CH. New antiplatelet drugs for acute coronary syndrome. *Aust Prescr.* 2014; 37:182-6
42. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007; 357:2001–2015
43. Steg P, James S, Harrington R et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation.* 2010; 122: 2131–2141
44. Kwok C, Shoamanesh A, Copley H, Myint P, Loke Y, Benavente O. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke.* 2015; 46:1014-23
45. Adams H, Efron M, Torner J, Davalos A, Frayne J, Teal P, Leclerc J, Oemar B, Padgett L, Barnathan E, Hacke W. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III, Trial. Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke.* 2008; 39:87-99

46. Dengler R, Diener H, Schwartz A, Grond M, Schumacher H, Machnig T, Eschenfelder C, Leonard J, Weissenborn K, Kastrup A, Haberl R. EARLY Investigators, Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9:159-66
47. Kennedy J, Hill M, Ryckborst K, Eliasziw M, Demchuk A, Buchan A. FASTER Investigators, Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6:961-9
48. Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013; 369:11–19
49. Kernan W, Ovbiagele B, Black H, Bravata D, Chimowitz M, Ezekowitz M, Fang M, Fisher M, Furie K, Heck D, Johnston J, Kasner S, Kittner S, Mitchell P, Rich P, Richardson D, Schwamm L, Wilson J. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic. *Stroke.* 2014; 45:2160-2236
50. Feldmann E, Daneaul N, Kwan E, Pessin M, Langenberg P et al. Chinese-white differences in the distribution of occlusive cerebrovascular disease. *Neurology.* 1990; 40:1541–1545
51. Anand S, Yusuf S, Vuksan V, Devanesen S, Teo K, Montague P, Kelemen L, Yi Ch, Lonn E, Gerstein H, Hegele R, McQueen M, for the SHARE Investigators. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet.* 2000; 356:279-84

- 52.** Suri M, Hussein H, Abdelmoula M, Divani A, Qureshi A. Safety and tolerability of 600 mg clopidogrel bolus in patients with acute ischemic stroke: preliminary experience. *Med Sci Monit.* 2008; 14:39–44
- 53.** Meyer D, Albright K, Allison T, Grotta J. LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2008; 17:26–29
- 54.** Chairangarit P, Sithinamsuwan P, Niyasom S, Udommongkol C, Nidhinandana S, Suwantamee J. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and improvement of neurological function: a preliminary study. *J Med Assoc Thai.* 2005; 88:148–154
- 55.** Jauch E, Saver L, Adams H, Bruno A, Connors J, Demaerschalk J, Khatri P, McMullan P, Qureshi A, Rosenfield K, Scott P, Summers D, Wang D, Wintermark M, Yonas H et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2013; 44: 870-947
- 56.** Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano M, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2012 Jan; 13:27-42
- 57.** Qinghua Z, Chao W, Maoyong Z, Yanxia L, Jincun L, Liping Z, Xiao S, Chuanzhu Y. Aspirin plus Clopidogrel as Secondary Prevention after Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 39:13–22
- 58.** Roth G, Carverley D. Aspirin, plateles and thrombosis : theory and practice. *Blood.* 1994; 83:885-98
- 59.** Burch J, Stanforrd N, Majerus P. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest.* 1978; 61: 314-19

60. Bhatt D, Topol E. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Rev* 2003; 2:15-28
61. Schonbeck U, Sukhova G, Graber P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155:1281-91
62. Karim S, Habib A, Levy-Toledano S, Maclouf J. Cyclooxygenase-1 and -2 of endothelial cells utilize exogenous or endogenous arachidonic acid for transcellular production of thromboxane. *J Biol Chem.* 1996; 271:12042-48
63. Rocca B, Secchiero P, Ciabattini G. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelet. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99:7634-39
64. Weber A, Zimmermann K, Meyer-Kirchrath J, Chror K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet.* 1999; 353:900
65. Faraday N, Yanek L, Mathias R, Herrera-Galeano J, Vaidya D, Moy T, Fallin M, Wilson A, Bray P, Becker L, Becker D. Heritability of platelet responsiveness to aspirin in activation pathways directly and indirectly related to cyclooxygenase-1. *Circulation.* 2007; 115:2490-96
66. McNicol A, Israels S. Platelets and anti-platelet therapy. *J Pharmacol Sci.* 2003; 93:381-96
67. Malinin A, Atar D, Callahan K, McKenzie M, Serebruany V. Effect of a single dose aspirin on platelets in human with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Prarmacol.* 2003; 462:139-43
68. Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006; 367:606-17

- 69.** Buchatan M, Brister S. Individual variation in the effects of ASA on platelet function : implication for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol.* 1995; 11:221-27
- 70.** Bhatt D. Aspirin resistance : more than just a laboratory curiosity. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43:1127-29
- 71.** Hankey G, Eikelboom J. Aspirin resistance. *BMJ.* 2004; 328:477-79
- 72.** Eikelboom J, Hankey G. Failure of aspirin to prevent atherothrombosis : potential mechanisms and implications for clinical practice. *Am J Cardivasc Drugs.* 2004; 4:57-67
- 73.** Campbell C, Steinhubl S. Variability in response to aspirin: do we understand the clinical relevance? *J Thromb Haemost.* 2005; 3:665-9
- 74.** Topcuoglu M, Arsava E, Ay H. Antiplatelet resistance in stroke. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:251-63
- 75.** Carney R, Freedland K, Eisen S, Rich M, Skala J, Jaffe. A Adherence to a prophylactic medication regimen in patients with symptomatic versus asymptomatic ischemic heart disease. *Behav Med.* 1998; 24:35-39
- 76.** Schwartz K, Schwartz D, Ghosheh K, Reeves M, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2005; 95:973-75
- 77.** Lago A, Tembl J, Pareja A, Ponz A, Ferrer J, Valles J, Santos M. Adherence to aspirin in secondary prevention of ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006; 21:353-356
- 78.** Needs C, Brooks P. Clinical pharmacokinetics of the salicylates. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:164-77

- 79.** Williams F. Clinical significance of esterases in man. *Clin Pharmacokinet.* 1985; 10:392-403
- 80.** Anand B, Sanduja S, Lichtenberger L. Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology.* 1999; 83:1147–1151
- 81.** Offman E, Schobelock M, Brickl R, VanderMaelen C, Ehrlich J, Eisert W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the antiplatelet combination aspirin (acetylsalicylic acid) plus extended-release dipyridamole are not altered by coadministration with the potent CYP2C19 inhibitor omeprazole. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013; 13:113-20
- 82.** Capella–Lawson F, Reilly M, Kapoor S et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl Med.* 2001; 345:1809-17
- 83.** Capone M, Sciulli M, Tacconelli S et. al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:1295-301
- 84.** Mukherjee D, Nissen S, Topol et.al. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 2001; 286:954-959
- 85.** McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006; 296:1933-44
- 86.** Kearney P, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson J, Patrono C. Do selective cyclooxygenase2 inhibitors and traditional non/steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006; 332:1302-8



- 87.** Bhatt D. NSAID and the risk of myocardial infarction: do they help or harm? *Eur Heart J.* 2006; 27:1635-36
- 88.** MacDonald T, Wei I. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361:573-74
- 89.** Weber A, Liesener S, Schanz A, Hohlfeld T, Schron K. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. *Platelets.* 2000; 11:177-82
- 90.** Smith C, Steichen T, Fischer T. Platelet aggregation in cigarette smokers: a meta-analysis. *Inhal toxicol.* 1998; 10:765-93
- 91.** Jung J, Choi J, Eun M, Seo W, Cho K, Yu S, Oh K, Hong S, Park K. Prestroke antiplatelet agents in first-ever ischemic stroke: clinical effects. *Neurology.* 2015;84:1080-9
- 92.** Patrick J, Dillaha L, Armas D, Sessa W. A randomized trial to assess the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single dose of an extended-release aspirin formulation. *Postgrad Med.* 2015; 22:1-8
- 93.** Grotemeyer K, Scharafinski H, Husstedt J. Two year follow-up of aspirin responders and aspirin non-responders. A pilot study including 180 post-stroke patients. *Thromb Res.* 1993; 71:397-403
- 94.** Gum P, Kottke- Marchant K, Welsh P, White J, Topol E. A prospective, blinded determination of natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Col Cardiol.* 2003; 41:961-65

95. Eikelboom J, Hirsh J, White J, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at risk of high for cardiovascular event. *Circulation*. 2002; 105:1650-55
96. HeartProtectionStudyCollaborative Group. MRC/BHF HeartProtectionStudy of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22
97. Dawson J, Quinn T, Rafferty M, Higgins P, Ray G, Lees K, Walters M. Aspirin resistance and compliance with therapy. *Cardiovasc Ther*. 2011;29:301-7
98. Grundmann K, Jaschonek K, Kleine B, Dichgans J, Topka H. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol*. 2003; 250:63–66
99. Seok J, Joo I, Yoon J, Choi Y, Lee P, Hug K, Bang O. Can aspirin resistance be clinically predicted in stroke patients? *Clin Neurol Neurosurg* 2008 Feb;110:110-6.
100. Harold P, Adams M, Birgitte H, Bendixen M, Kappelle J, Biller J, Love B, Gordon D, Marsh E, and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*. 1993; 24:35-41
101. Putaale J, Metso A, Metso T, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke : the Helsinki young stroke registry. *Stroke*. 2009; 40:1195-203
102. Rajkumar C, Floyd C, Ferro A. Antiplatelet therapy as a modulator of stroke aetiology: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Mar 17. doi: 10.1111/bcp.12630 [Epub ahead of print]

- 103.** Lyden P, Lu M, Levine S, Brott T, Broderick J, and the NINDS rtPA Stroke Study Group. A Modified National Institutes of Health Stroke Scale for Use in Stroke Clinical Trials. *Stroke*. 2001; 32:1310-1317
- 104.** Renna R, Pilato F, Profice P, Della marca G, Broccolini A, Frisullo G, Rossi E, De Stefano V, Di Lazzaro V. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:221-7
- 105.** Mohr J, Gregory W, Amarenco P et al. Etiology of stroke. *Stroke*. 1997; 28: 1501-1506
- 106.** Schwartz K, Schwartz D, Ghosheh K, Reeves M, Barber K, DeFranco A. Compliance as a critical consideration in patients who appear to be resistant to aspirin after healing of myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005; 95:973-5.
- 107.** De Schryver E, van Gijn J, Kappelle L, Koudstaal P, Algra A; Dutch TIA trial and SPIRIT study groups. Non-adherence to aspirin or oral anticoagulants in secondary prevention after ischaemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252:1316-21
- 108.** Wang Y, Wu D, Wang Y, Ma R, Wang C, Zhao W. A survey on adherence to secondary ischemic stroke prevention. *Neurol Res*. 2006;28:16-20
- 109.** Alusik S, Jedlickova V, Paluch Z, Lejskova M. Stanovení plazmatických koncentrací kyseliny salicylové při overování spolupráce pacienta v léčbě kyselinou acetylsalicylovou. *Chem. Listy*. 2010; 104:803-806
- 110.** Valles J, Lago A, Moscardo A, Tembl J, Parkhutik V, Santos M. TXA2 synthesis and COX1-independent platelet reactivity in aspirin-treated patients soon after acute cerebral stroke or transient ischaemic attack. *Thromb Res*. 2013; 132:211-216

111. Kim J, Heo S, Lee J, Choi M, Choi K, Nam T, Lee S, Park M, Kim B, Kim M, Cho K. Aspirin resistance in the acute stages of acute ischemic stroke is associated with the development of new ischemic lesions. *PLoS One* 2015 Apr 7; 10(4):e0120743. doi: 10.1371/journal.pone.0120743. eCollection 2015
112. Porteous G, Corry MD, Smith WS. Emergency medical services dispatcher identification of stroke and transient ischemic attack. *Prehosp Emerg Care*. 1999; 3:211-216
113. Rosamond W, Evenson K, Schroeder E, Morris D, Johnson A, Brice J. Calling emergency medical services for acute stroke: a study of 9-1-1 tapes. *Prehosp Emerg Care*. 2005; 9:19-23
114. Sadilková L, Paluch Z, Mottlová J, Bednar F, Alusik S. The effect of selected pre-analytical phase variables on plasma thromboxane A<sub>2</sub> measurements in humans. *Int J Lab Hematol*. 2013; 35:92-100
115. Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity--definition and measurement. *Thromb Haemost*. 2013; 109:792-8
116. Kovacz E, Katona E, Bereczky Z, Homoródi N, Balogh L, Tóth E, Peterfy H, Kiss R, Edes I, Muszek L. Evaluation of laboratory methods routinely used to detect the effect of aspirin against new reference methods. *Thromb Res*. 2014; 133:811-816
117. Topinková E. *Geriatric pro praxi*. Praha: Galén, 2005, 270s. ISBN80-72623-65-6
118. Blinden K, Singla A, Gesheff M, Toth P, Tabrizchi A, Ens G, Guyer K, Singh M, Franzese C, Stapleton D, Tantry U, Grubel P. Statin therapy and thromboxane generation in patients with coronary artery disease treated with high-dose aspirin. *Thromb Haemost*. 2014; 112:323-31

119. Newman E, Rahman F, Lees K et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22:79-82
120. Gagirci G, Ozdemir O, Geyik B, Cay S, Ozturk S, Aras D, Topaloglu S. The prevalence of aspirin resistance in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009; 37:461-6
121. Singla M, Lahiri P, Mukhopadhyay P, Pandik K, Chauduri U, Chowhury S. A study of aspirin resistance in type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc.* 2008; 106:720, 722-3, 740
122. Labuz-Roszak B, Pierzchała K, Tyrpień K. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with lipid disorders and history of current smoking. *J Endocrinol Invest.* 2014; 37:331-8
123. Haffner S, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 4:229–236
124. Barrtlucci A, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol.* 2006; 98:746–750
125. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998; 352:837–853
126. Donahoe S, Stewart G, McCabe, C et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2007; 298:765-75
127. Westerbacka J, Yki-Jarvinen H, Turpeinen A et al. Inhibition of Platelet-Collagen Interaction, An In Vivo Action of Insulin Abolished by Insulin Resistance in Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 167–172

- 128.** Ajjan R, Storey F, Grant P. Aspirin resistance and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2008; 51:385–390
- 129.** Watala C, Boncler M, Gresner P. Blood platelet abnormalities and pharmacological modulation of platelet reactivity in patients with diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*. 2005; 57:42-58
- 130.** Seljeflot I, Larseb, Dahl-Jorgensen K et al. Fibrinolytic activity is highly influenced by long-term glycemic control in type 1 diabetic patients. *JTH*. 2006; 4:686-88
- 131.** Moghadam S, Plöckinger U, Cabeza N, Htun P, Reuter T, Ersel S, Gawaz M, Dietz R, Bocksch W. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2005; 42:99-103
- 132.** Gresner P, Dolník M, Waczulíková I, Bryszewska M, Sikurová L, Watala C. Increased blood plasma hydrolysis of acetylsalicylic acid in type 2 diabetic patients: a role of plasma esterases. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1760:207-15
- 133.** Capodanno D, Patel A, Dharmashankar K, Ferreiro JL, Ueno M, Kodali M, Tomasello S, Capranzano P, Seecheran N, Darlington A, Tello-Montoliu A, Desai B, Bass T, Angiolillo D. Pharmacodynamic effects of different aspirin dosing regimens in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011; 4:180-7
- 134.** CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom J, Fox K, Granger C, Jolly S, Joyner C, Rupprecht H, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930-42

- 135.** Simpson S, Gamble J, Mereu L, Chambers T. Effect of Aspirin Dose on Mortality and Cardiovascular Events in People with Diabetes: A Meta-Analysis. *J Gen Intern Med.* 2011; 26: 1336–1344
- 136.** Rock K, Kataoka H, Lai J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nature Rev Rheumatol.* 2012; 9:13-23
- 137.** Culeton B, Larson M, Kannel W, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999; 131:7-13
- 138.** Kleber M, Delgado G, Grammer T, Silbernagel G, Huang J, Krämer B, Ritz E. Uric Acid and Cardiovascular Events: A Mendelian Randomization Study, *J Am Soc Nephrol.* 2015. Published online before print March 18, 2015, doi: 10.1681/ASN.2014070660
- 139.** Dai X, Wei L, Ma L, Chen H, Zhang Z, Ji Z, Wu W, Ma L, Kong X, Jiang L. Serum uric acid and its relationship with cardiovascular risk profile in Chinese patients with early-onset coronary artery disease. *Clin Rheumatol.* 2015 Jan 29. PMID 25630308 [Epub ahead of print]
- 140.** Mehta T, Nuccio E, McFann K, Madero M, Sarnak M, Jalal D. Association of Uric Acid With Vascular Stiffness in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens.* 2015; 28:877-83
- 141.** Jiang L, Cheng L, Wu W, Ma Q, Guan W. Correlation between lacunar cerebral infarction and serum uric acid level in elderly male hypertension patients. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.* 2014; 30:357-9
- 142.** Høieggen A, Alderman M, Kjeldsen S et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Intern* 2004; 65:1041-9

143. Noman A, Ang DS, Ogston S, et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010; 375:2161-7
144. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009; 61:885-92
145. Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1048-52
146. Weir C, Muir S, Walters M, Lees K. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*. 2003; 34:1951-6
147. Newman E, Rahman F, Lees K, et al. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006; 22:79-82
148. Borghi C, Verardi F, Pareo I, Bentivenga C, Cicero A. Hyperuricemia and cardiovascular disease risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014; 12:1219-25
149. Grayson P, Kim S, LaValley M, Choi H. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011; 63:102-10
150. Guo L. Interpretation of the Chinese expert consensus: Recommendations for diagnosis and treatment of asymptomatic hyperuricemia complicated with cardiovascular diseases. *Transl Intern Med*. 2014; 2:93-6
151. Akkineni R, Tapp S, Tosteson A, Lee A, Miller K, Choi H, Zhu Y, Albert D. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: A decision analytic approach. *J Rheumatol*. 2014; 41:739-48



- 152.** Berrouschot J, Schwetlick B, von Twickel G, Fischer C, Uhlemann H, Siegemund T, Siegemund A, Roessler A. Aspirin resistance in secondary stroke prevention. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113:31-5
- 153.** The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 325:1261-6
- 154.** Tornoij E, Peters R, Langenberg M, Kanhai K, Moll F. The Prevalence of Intolerance for Low-Dose Acetylsalicylic acid in the Secondary Prevention of Atherothrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 37:597-603
- 155.** Yusuf S, Zhao F, Mehta S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345:494-502
- 156.** Steinhubl S, Berger P, Mann J et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:2411-20
- 157.** Salih M, Elmasry Y, Spinetto P, Kawsar H, Somberg J. Use of dual antiplatelet versus single antiplatelet therapy for prevention of recurrent ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: doi:10.1016/S0735-1097(15)61488-7
- 158.** Gorog D, Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:2115-2119

## **Publikační a přednášková činnost**

### **Publikace:**

#### **1. Publikace se vztahem k disertaci s IF**

1. Adámek T, Alušík Š. Controversies in antiplatelet therapy in the secondary prevention of ischemic stroke. Int. Angiol. 2015, v tisku. IF: 0,833
2. Adámek T et al. Aspirin in secondary stroke prevention. V přípravě pro tisk.
3. Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M, Adámek T. The inhibitory effect of statins on urinary 11-dehydrothromboxane levels. Int. Angiol. 2010;29:255-9. IF: 0,993
4. Paluch Z, Jedličková V, Skibová J, Adámek T, Alušík Š.: The effectiveness of antiplatelet treatment with aspirin in polymorbid patients. Int. Angiol. 2007;26:206-12. IF: 0,933

#### **2. Publikace bez vztahu k disertaci s IF**

1. Lejsková M, Piřha J, Adámková S, Auzký O, Adámek T, Babková E, Lánská V, Alušík Š. Bilateral oophorectomy may have an unfavorable effect on glucose metabolism compared with natural menopause. Physiol Res. 2014; 63:395-402 IF: 1,487

#### **Abstrakta v časopisech s IF**

1. Paluch Z, Adámek T, Heřmánková Z, Alušík Š : Efficacy of antiplatelet therapy with aspirin in patients with type 2 diabetes mellitus. Basic Clinical Pharmacology Toxicology. 2011; 109 (Suppl.1): 90 IF: 2,179

2. Paluch Z, Lejsková M, Jedličková V, Adámek T, Heřmánková Z, Alušík Š: Neuropsychiatric manifestations in digoxin intoxication. Basic Clinical Pharmacology Toxicology. 2011; 109 (Suppl.1): 161 IF: 2,179

### **Ostatní publikační a přednášková činnost**

#### **Publikace v časopisech bez IF:**

1. Adámek T, Paluch Z, Alušík Š. Bílkoviny krevní plazmy ve stáří a volné frakce léčiv, Čes Ger Rev 2008; 6(4): 257-262

2. Paluch Z, Adámek T, Alušík Š. Význam terapeutického monitorování léčiv ve stáří, Postgraduální medicína 2008; 10(7): 737-743

3. Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M, Jedličková V, Adámek T. Neuropsychiatrické projevy u intoxikace digoxinem. Klin Farmakol Farm 2009;23:162-165

#### **Prezentace na kongresech, sympoziích:**

1. Adámek T, Alušík S, Paluch Z, Chrbolka P, The efficacy of antiplatelet therapy with aspirin in patients after ischemic stroke, 16. Dreilander Tagungen der Gesellschaften für Angiologie, Štýrský Hradec, Rakousko, 15. - 18. 9. 2013

2. Chrbolka P, Adámek T, Alušík S, Paluch Z. Tinnitus and hypercoagulable state, 16. Dreilander Tagungen der Gesellschaften für Angiologie, Štýrský Hradec, Rakousko, 15. - 18. 9. 2013

3. Paluch Z, Adámek T, Alušík Š, Sekundární prevence po ischemické cévní mozkové příhodě, XIX.kongres České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Brno 24-27.10.2012

4. Paluch Z., Adámek T., Sadilková L., Mottlová J., Bednář F., Vyhliďalová I., Heřmáňková Z., Chrbolka P., Alušík S.: The Efficacy of Antiplatelet Therapy with Acetylsalicylic Acid in Stroke Survivors. XXV. World Congress of the Interantional Union of Angiology, 1-5.7. 2012, Praha.
5. Paluch Z., Adámek T., Chrbolka P., Mottlová J., Heřmáňková Z., Jedličková V., Vyhliďalová I., Alušík S.: The Efficacy of Antiplatelet Therapy with Acetylsalicylic Acid in Patients with Peripheral Arterial Disease. XXV. World Congress of the Interantional Union of Angiology, 1-5.7. 2012, Praha
6. Adámek T., Paluch Z, Sadílková L, Alušík Š, Účinnost antiagregační léčby u nemocných po ischemické cévní mozkové příhodě, 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6.2012
7. Paluch Z, Heřmáňková Z, Bednář F, Adámek T., Chrbolka P, Sadílková L, Alušík Š, Odlišná reaktivita destiček u různých klinických stavů, 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6.2012
8. Paluch Z, Heřmáňková Z, Adámek T., Chrbolka P, Sadílková L, Alušík Š, Koenzym Q10 a statinová terapie, 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6.2012
9. Paluch Z, Richter T, Heřmáňková Z, Adámek T., Sadílková L, Mottlová J, Alušík Š, Vliv antidepressiv na destičkové funkce, 15. Česká konference klinické farmakologie, Štířín 28-30.6.2012
10. Lejsková M, Piřha J, Adámková S, Auzký O, Adámek T., Babková E, Alušík Š, Zhoršení funkce beta-buněk podle parametru HOMA-B u žen v perimenopauze a časně postmenopauze, 48. Diabetologické dny, Luhačovice 19-21.2012
11. Lejsková M, Piřha J, Adámková S, Auzký O, Adámek T., Babková E, Alušík Š, Růst výskytu metabolického syndromu v menopauze je doprovázen stoupajícím hsCRP, XV. kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn 1-3.12.2011

12. Paluch Z, Adámek T, Jedličková V, Alušík Š, Vliv současně užívaných léčiv na antiagregační účinek aspirinu, XIII. sjezd České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Brno 1-4.11. 2006

13. Paluch Z, Richter T, Jedličková V, Adámek T, Alušík Š, Účinnost antiagregační terapie u nemocných s diabetes mellitus II. typu, XIII. sjezd České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Brno 1-4.11.2006

14. Alušík Š, Paluch Z, Lejsková M, Adámek T, Antiagregační a protizánětlivý účinek statinů, XVI. kongres České internistické společnosti ČLS J.E. Purkyně, Praha 13-16.9.2009